

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

273

Présentée et soutenue le mercredi 2 juin 1909, à 1 heure

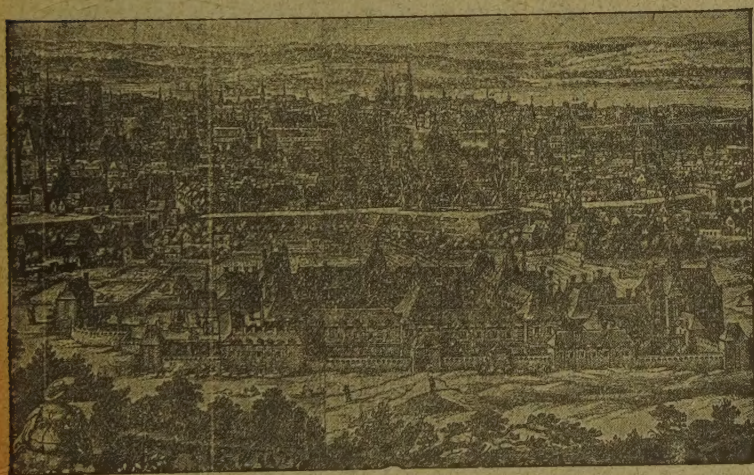
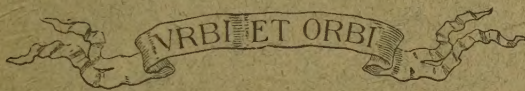
Par Pierre Théophile-Eugène JOUENNE

Né le 8 août 1884, à Coutances (Manche)

Enquête sur l'Étiologie, la Pathogénie et le Traitement

DE LA

FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE



L'HOSPITAL SAINT' LOUIS EN 1620

Président : M. GAUCHER, professeur.

*Juges : } MM. RECLUS ET SEGOND, professeurs.
MARCEL LABBÉ, agrégé.*

PARIS
IMPRIMERIE DES FACULTÉS

A. MICHALON

10, Rue de Vaugirard, 10 (près l'Odéon)
(Anciennement : 26, rue Monsieur-le-Prince)

1909

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 2 juin 1909, à 1 heure

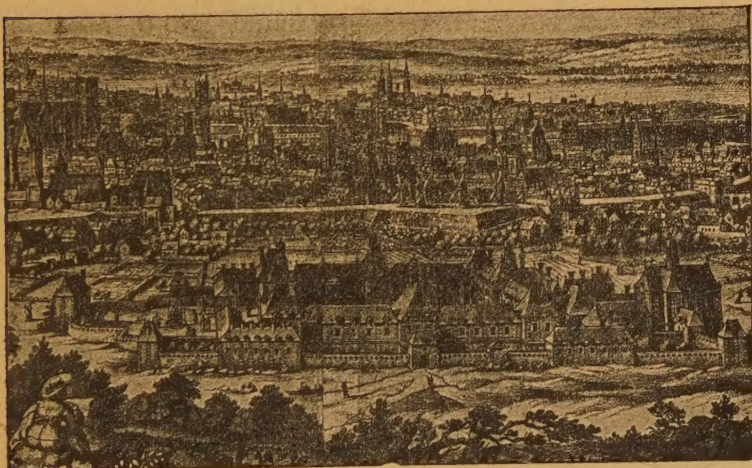
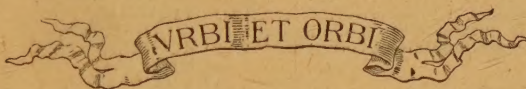
Par **Pierre Théophile-Eugène JOUENNE**

Né le 8 août 1884, à Coutances (Manche)

Enquête sur l'Étiologie, la Pathogénie et le Traitement

DE LA

FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE



L'HOSPITAL SAINT LOUIS EN 1620

Président : M. GAUCHER, professeur.
Juges : } MM. RECLUS ET SEGOND, professeurs.
MARCEL LABBÉ, agrégé.

PARIS
IMPRIMERIE DES FACULTÉS

A. MICHALON

10, Rue de Vaugirard, 10 (près l'Odéon)
(Anciennement : 26, rue Monsieur-le-Prince)

1909

Faculté de Médecine de Paris

Doyen.....	M. LANDOUZY.
Professeurs.....	MM.
Anatomie.....	NICOLAS.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GABRIEL.
Chimie organique et chimie médicale.....	GAUTIER.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale.....	DEJERINE.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE.
Histologie.....	PIERRE MARIE.
Opérations et appareils.....	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	HARTMANN.
Thérapeutique.....	POUCHET.
Hygiène.....	GILBERT.
Médecine légale.....	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie...	THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée.....	CHAUFFARD.
	ROGER.
	HAYEM.
Clinique médicale.....	DIEULAFOY.
	DEBOVE.
	LANDOUZY.
	HUTINEL.
Maladies des enfants.....	GILBERT BALLET.
Clinique de pathologie mentale et des mala- dies de l'encéphale.....	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphili- tiques.....	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux..	PIERRE DELBET
	QUENU.
Clinique chirurgicale.....	RECLUS.
	SEGOND.
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires...	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements.....	PINARD.
	BAR.
	RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique.....	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.....	ALBERT-ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	DUVAL P.	MAILLARD.
BALTHAZARD.	GOSSET.	MARION.
BRANCA.	GOUGET.	MORESTIN.
BESANÇON F.	JEANNIN.	MULON.
BRINDEAU.	JEANSELME.	NICLOUX.
BROCA A.	JOUSSET A.	NOBECOURT.
BRUMPT.	LABBE M.	OMBREDANNE.
CARNOT.	LANGLOIS.	POTOCKI.
CASTAIGNE.	LAUNOIS.	PROUST.
CLAUDE.	LECENE.	RENON.
COUVELAIRE.	LEGREY.	RICHAUD.
CUNEO.	LENORMANT.	RIEFFEL.
DEMELIN.	LOEPER.	SICARD.
DESGREZ.	MACAIGNE.	ZIMMERN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

MADAME VEUVE PIERRE LE ROUX

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

*Qui ont tant fait pour moi. —
Souvenir d'affection sincère et de
reconnaissance.*

A MES FRÈRES ET SŒURS

ET MEIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR ERNEST GAUCHER

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

*Qu'il nous permette de le remercier
ici pour la bienveillance qu'il nous a
montrée pendant le temps trop court que
nous avons passé dans son service et
pour l'intérêt qu'il n'a pas cessé de nous
témoigner depuis.*

A M. LE D^r DUCHAUSSOY

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris
Fondateur de l'Association des Dames Françaises
Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris

A M. LE D^r WURTZ

*Qui nous a donné le sujet de cette
thèse et a bien voulu s'intéresser à notre
travail. — Nous tenons à lui en témoi-
gner ici toute notre reconnaissance.*

AVANT-PROPOS

Nous tenons à témoigner ici à tous nos maîtres l'expression de notre profonde gratitude et de notre respectueux souvenir.

A M. le professeur agrégé Ch. MONOD, à MM. les D^{rs} AUCLAIR et ARROU, des hôpitaux qui nous donnèrent les premières notions de médecine et de chirurgie.

A nos maîtres de l'Externat : M. le professeur agrégé Aug. BROCA, MM. les D^{rs} BOURCY et MOUTARD-MARTIN, M. le P^r POZZI, MM. les D^{rs} MOSNY et FÉLIZET. A M. le P^r GAUCHER qui nous initia à la pratique dermatologique et à M. le D^r LE GENDRE, médecin de l'hôpital Lariboisière, dont nous avons suivi avec tant d'intérêt les savantes leçons de clinique et de thérapeutique.

A M. le D^r BOISSARD qui nous initia à la pratique des accouchements.

Merci à nos maîtres de l'Institut de Médecine coloniale, MM. les P^{rs} BLANCHARD, CHANTEMESSE, ROGER, WURTZ, MORESTIN, JEANSELME, DE LAPERSONNE, pour leurs cours très distingués de parasitologie, d'hygiène, de bactériologie, de clinique médicale, de chirurgie tropicale, d'ophtalmologie.

Enfin nous adressons tous nos remerciements à nos derniers maîtres de médecine et de chirurgie de l'hôpital d'Auteuil.

M. le Dr POCHON, qui nous a toujours montré une si grande bienveillance et dont l'appui ne nous a jamais manqué, MM. les Drs BIZE, LOUSTE, JOLLY, LEGROUX et BELLENCONTRE.

INTRODUCTION

Nous traiterons, dans ce travail, l'Étiologie, la Pathogénie et le Traitement de la Fièvre bilieuse hémoglobinnurique, laissant systématiquement de côté toute étude clinique.

Le sujet qui nous occupe a été l'objet de controverses nombreuses et, à l'heure actuelle, la période de discussion scientifique et de recherches est loin d'être terminée.

Nous avons cherché dans cette étude à rendre compte, le plus fidèlement possible, de ces théories différentes, actuellement éparses dans la littérature médicale. Peut-être les faits ainsi rapprochés et groupés prendront-ils une tournure nouvelle? En tout cas, nous voulons espérer que ce travail ne sera pas inutile et qu'il pourra fournir à nos collègues qui se destinent à la médecine coloniale un résumé bref de cette question et être pour eux un guide leur facilitant de nouvelles recherches.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La fièvre bilieuse hémoglobinurique n'est connue que depuis le milieu du XIX^e siècle, bien que, d'après certains auteurs, elle existât déjà du temps d'Hippocrate. Quoi qu'il en soit, elle n'apparaît dans la littérature médicale que vers 1850. C'est aux médecins de marine français LEBEAU, DAULLÉ (1) et LE ROY DE MÉRICOURT (2) que revient l'honneur d'avoir observé les premiers cette maladie à *Madagascar*. Ils publièrent leurs observations de 1853 à 1857 et décrivirent cette maladie sous le nom de *fièvre pernicieuse ictérique*. Ils créèrent la triade symptomatique suivante : *fièvre, vomissements bilieux, urines sanglantes*, et remarquèrent en outre que cette fièvre sévissait exclusivement sur les colons résidant déjà depuis quelques années dans les pays paludéens.

(1) DAULLÉ, « Cinq années d'observations médicales à Madagascar », *Thèse, Paris*, 1857. — « Diagnostic de la fièvre pernicieuse ictérique et de la fièvre jaune », *Gazette des Hôpitaux*, 7 janvier 1868.

(2) LE ROY DE MÉRICOURT, « Histoire médicale de la campagne de la corvette l'*Archimède* dans l'Océan Indien », *Thèse, Paris*, 1853. — Revue critique, *Arch. de Médecine navales*, 1875.

A peine était-elle signalée à Madagascar que l'on constatait sa présence au Sénégal, à la Guyane et aux Antilles. DUTROULEAU, dans son « Traité des maladies des Européens aux pays chauds, 1861 », la décrivit sous le nom de *fièvre bilieuse hématurique*.

De nombreux auteurs, PELLARIN (1), BARTHÉLEMY-BENOIT (2), BÉRENGER-FÉRAUD (3), CORRE (4), etc. s'occupèrent de cette affection, achevèrent d'en préciser la symptomatologie et en abordèrent la pathogénie.

A quoi était due la coloration foncée des urines? Cette question fut d'abord longuement débattue.

Les recherches chimiques et microscopiques de DAULLÉ semblaient démontrer que ce n'est point habituellement du sang, mais de la bile qui colore les urines. Ce fut aussi l'opinion de BÉRENGER-FÉRAUD d'où son appellation : *fièvre bilieuse mélanurique*.

DUTROULEAU, au contraire, protesta contre les conclu-

(1) PELLARIN : 1. « De l'apoplexie des reins dans la fièvre bilieuse hématurique », *Archives de Médecine navale*, 1855. — 2. « Fièvre bilieuse hématurique », *Archives de Médecine navale*, 1881.

(2) BARTHÉLEMY-BENOIT, « De la fièvre bilieuse hématurique observée au Sénégal », *Archives de Médecine navale*, 1865.

(3) BÉRENGER-FÉRAUD, « De la fièvre bilieuse mélanurique », Paris, 1844. — « Traité clinique des maladies des Européens aux Antilles, 1881.

(4) CORRE, « Hémoglobinurie paroxystique », *Archiv. de Médec. navales*. — Traité des fièvres bilieuses et typhiques des pays chauds, 1883. — Traité clinique des maladies des pays chauds, 1887.

sions de DAULLÉ et affirma que le sang se rencontre toujours dans les urines en proportion assez grande.

PELLARIN et BARTHÉLEMY-BENOIT soutenaient que cette coloration était due à la présence de sang en nature.

La question fut très discutée pendant quelques années, mais l'analyse spectrale des urines, la découverte de *l'hémoglobinurie essentielle a frigore*, la démonstration de la dissolution des globules dans le sang (Lichtheim, 1878 ; Murri, 1879) et surtout l'apparition du travail de CORRE « Traité des fièvres bilieuses et typhiques des pays chauds », 1883, amenèrent à penser que l'urine des accès dits hématuriques ou mélanuriques devait surtout sa coloration, non à la bile, ni au sang en nature, mais à l'hémoglobine du sang ; que cette maladie était caractérisée, non par une *hématurie*, mais par une *hémoglobinurie*.

Tous les auteurs que nous venons de citer s'accordent à ranger la fièvre bilieuse hémoglobinurique parmi les accidents paludéens. Mais, presque en même temps, la nature paludéenne de la maladie était mise en doute. On s'aperçut en effet que, parmi les cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique d'origine paludéenne se glissaient des cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique qui semblaient être provoqués par l'administration de quinine aux paludéens.

DUTROULEAU, en 1858, signale l'opinion répandue parmi les médecins des Antilles et la population créole, d'après laquelle *l'accès jaune* serait dû à la quinine. Sans partager entièrement cette opinion, il reconnaît cependant que la quinine ne possède pas, dans cette affection, une action spécifique aussi sûre que dans les autres manifestations

palustres. CARREAU, à la Guadeloupe, peut provoquer avec la quinine chez un certain nombre de créoles sensibles à ce médicament une hémoglobinurie qui avait tous les caractères de l'accès jaune.

Mais c'est surtout en Grèce et en Italie que la nouvelle théorie trouva des partisans nombreux. En 1858, BERETTAS fait connaître les premières observations relatives à l'*hémoglobinurie quinique*. KONSOLAS en 1859, PAPA VASSILION en 1861, RIZOPOULOS en 1872, KARAMITSAS en 1874 ont publié de nouveaux faits confirmant les vues de BÉRETTAS.

Enfin, en 1876, JACCOUD communique à l'Académie de Médecine le travail du Pr TOMMASELLI, de Catane : *La intossicazione chinica e l'infezione malaria*.

Cet auteur avait rassemblé dans ce travail un assez grand nombre d'observations qui lui semblaient assez concluantes pour affirmer que non seulement la quinine pouvait provoquer une intoxication fébrile ressemblant à la fièvre bilieuse hémoglobininurique, mais encore, pour affirmer qu'en Sicile, les accès ictéro-hématériques étaient toujours d'origine quinique.

LE ROY DE MÉRICOURT et BÉRENGER-FÉRAUD (1) analysèrent le mémoire de *Tommaselli* et s'attachèrent à *faire ressortir l'innocence de la quinine*.

Pour BÉRENGER-FÉRAUD, pas une des douze observations consignées dans le premier mémoire de TOMMASELLI n'entraînait la conviction et, d'après lui, les accidents présentés par les malades de l'auteur italien pouvaient et devaient être rattachés à l'infection palustre bien plus qu'au médicament employé pour la combattre.

(1) BÉRENGER-FÉRAUD, « L'intoxication quinique et l'infection palustre », *Archives de Médecine navale*, 1879.

La plupart des médecins adoptèrent les vues de BÉRENGER-FÉRAUD. Il n'en était pas moins vrai cependant que l'existence de l'hémoglobinurie quinique était signalée. Cette affection est aujourd'hui reconnue par presque tous les auteurs, et la discussion ne porte plus maintenant que sur sa gravité et sa fréquence relative par rapport à la fièvre bilieuse hémoglobinurique paludéenne, sur sa spécificité ou son identification avec cette dernière maladie.

Si les uns ne veulent voir dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique qu'une infection purement palustre, d'autres, comme KARAMITZAS, adoptent, en les mitigeant un peu, les opinions de TOMMASELLI et admettent, à côté de la fièvre bilieuse hémoglobinurique malarienne une fièvre bilieuse hémoglobinurique quinique ; d'autres les exagèrent plutôt, comme UGHETTI, pour qui tous les cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique sont des cas d'intoxication quino-palustre. Le Pr KOCH, enfin, ne veut voir, dans cette maladie qu'une intoxication quinique.

La découverte de l'agent spécifique du paludisme orienta les recherches dans une autre voie encore. On chercha l'hématozoaire de Laveran dans le sang des malades et les résultats de cette recherche furent inconstants. En tout cas, il ne semblait pas se trouver dans le sang avec l'abondance qu'aurait pu faire prévoir la gravité des accidents. Déjà certains auteurs voulaient détacher la fièvre bilieuse hémoglobinurique du paludisme et ne voulaient voir dans la coexistence fréquente des deux maladies qu'une coïncidence.

A la période clinique précédente succéda une période de

recherches microscopiques et de pathogénie. Pendant que la plupart des auteurs se faisaient les partisans convaincus de l'une ou l'autre des deux théories précédentes, d'autres, moins nombreux, considéraient la fièvre bilieuse hémoglobinurique comme une maladie à part, spécifique ; soit pour des raisons toutes théoriques (Manson-Sambon), soit à la suite de la découverte de certains agents considérés, comme spécifiques de la maladie, bacille spécial (Yersin), amibe différente de l'hématozoaire (Plehn), soit même en voulant rattacher la bilieuse hémoglobinurique à la fièvre jaune.

*
* *

Nous nous proposons d'étudier dans ce travail ces diverses théories, de mettre en valeur les arguments de leurs défenseurs, de signaler, chemin faisant, si possible, les principaux desiderata et de voir si, d'après la volumineuse bibliographie se rapportant à cette question, on peut se faire une conception logique de l'étiologie et de la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

CHAPITRE II

ÉTIOLOGIE

La fièvre bilieuse hémoglobinurique maladie spécifique

Une des opinions les plus récentes est donc de considérer la fièvre bilieuse hémoglobinurique comme une maladie spécifique.

Nous commencerons par étudier cette théorie pour nous étendre plus longuement sur les théories quinique et paludéenne.

Pour certains auteurs la fièvre bilieuse hémoglobinurique n'a rien à voir avec le paludisme ; elle est produite par un agent pathogène spécial. Ces auteurs nous semblent s'appuyer beaucoup plus sur des considérations théoriques et des probabilités que sur des faits.

Leurs principaux arguments reposent sur les différences, nombreuses à la vérité, entre la fièvre bilieuse hémoglobinurique et le paludisme.

Nous ne ferons qu'énumérer ici ces divergences, devant les étudier plus à fond dans le chapitre concernant l'origine palustre.

SAMBON (1) s'est fait de nouveau le défenseur de la spécificité de la fièvre bilieuse hémoglobinurique pour les raisons suivantes :

1^o La fièvre bilieuse hémoglobinurique n'est pas une forme intense de la fièvre estivo-automnale, parce que la distribution géographique de ces deux maladies est différente et parce que les diverses variétés d'hématozoaires ont été trouvées chez les patients atteints de la fièvre bilieuse hémoglobinurique ;

2^o Cette maladie n'est pas non plus un accident malarien ordinaire, car sa symptomatologie diffère trop de celle des accès malarieux ; le fait que la fièvre bilieuse hémoglobinurique se voit souvent chez les impaludés ne prouve pas la relation de cause à effet ; il n'y a là qu'une coïncidence. D'ailleurs la distribution géographique des deux maladies est loin d'être identique ;

3^o Ce n'est pas non plus une intoxication quinique, car il serait inadmissible qu'elle fût limitée à certaines parties du globe, alors que l'usage de la quinine est si répandu. Ceux qui en sont atteints n'ont d'ailleurs jamais présenté une idiosyncrasie particulière à l'égard de ce médicament avant leur accès bilieux. La quinine, une fois l'accès passé, et même à hautes doses, ne semble pas causer de rechutes, ce qui devrait se produire si elle était en cause.

4^o Le fait qui, d'après SAMBON, coupe dans leurs racines les théories quinique et paludéenne est que la fièvre bilieuse hémoglobinurique s'est montrée parfois en véritables épidémies chez les indigènes de l'Afrique intertropicale qui

(1) SAMBON, *Journal of tropical medicine*, 1899.

sont réputés jouir d'une certaine immunité vis-à-vis de la malaria et qui ne prennent jamais de quinine.

Un pareil fait, s'il était démontré, serait, en effet, assez concluant ; malheureusement la plupart des auteurs protestent contre cette affirmation et signalent la remarquable immunité des noirs vis-à-vis de cette affection, sauf dans certains cas. Les causes d'hémoglobinurie sont d'ailleurs nombreuses et ce symptôme peut se voir chez le noir, notamment dans la *Bilharziose*. Certes, nous ne voulons pas prétendre que l'on puisse confondre ces deux maladies, les symptômes généraux de la fièvre bilieuse hémoglobinurique formant un caractère différentiel trop net.

Il n'en est pas moins vrai qu'une semblable assertion, infirmée presque à l'unanimité par les autres auteurs, demande une vérification et des preuves nouvelles.

SAMBON repousse aussi la théorie de l'intoxication par les fèves qui, en Grèce, aurait provoqué la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Il est évident qu'il ne s'agit ici que d'un cas particulier et non de la cause unique de cette maladie.

De cette longue réfutation, trop résumée ici, SAMBON croit pouvoir conclure que la fièvre bilieuse hémoglobinurique est une maladie spécifique.

STALKARTT (1) a soutenu une opinion semblable au 67^e Congrès de l'Association médicale britannique, tenu à Portsmouth en 1899.

Ses conclusions furent adoptées par ce Congrès.

Il nie lui aussi tout rapport de cause à effet entre la

(1) STALKARTT, « Hæmoglobinuric fever and paludism », *British medical Journal*, 1899.

malaria et la fièvre bilieuse. Il n'y a là que coïncidence ou association. La maladie qui nous occupe est due vraisemblablement à un microorganisme dont l'action spécifique s'exerce avec énergie sur les éléments du sang dont elle amène la destruction.

VINCENT (1), en France, partage également cette manière de voir. Pour lui, la fièvre bilieuse hémoglobinurique doit être séparée du paludisme pour des raisons cliniques, micrographiques, anatomo-pathologiques et thérapeutiques.

1° L'infection épargne ceux qui ont gravement souffert de la malaria-Kelsch et Kiener. Crosse. Elle peut aussi apparaître chez des sujets qui n'ont jamais subi les atteintes de la malaria ;

2° Le microscope montre que l'on ne trouve pas toujours d'une manière constante l'hématozoaire du paludisme ;

3° Les autopsies ne démontrent pas toujours les lésions de l'infection paludéenne aiguë ;

4° Le traitement quinine n'a pas, dans cette affection, l'action si sûre et si efficace qu'il a dans le paludisme ;

5° L'habitat géographique et la prédilection pour les différentes races humaines ne sont pas identiques pour ces deux maladies.

Pour éviter des redites, nous étudierons par la suite chacune de ces propositions.

VINCENT s'appuie en outre sur ce fait que la maladie sévit

(1) VINCENT, « Contribution à l'Étiologie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique », *Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, 1900.

dans certaines contrées à l'état endémique ou épidémique, mais on peut répondre, avec le Dr CLARAC (1), que le paludisme, lui aussi, sévit parfois à l'état épidémique et que les épidémies de fièvre hémoglobininurique observées par VINCENT à l'hôpital de Marseille, sur des rapatriés des colonies, peuvent s'expliquer par ce fait que ces malades, portant en eux la même prédisposition, ont été soumis en même temps aux mêmes causes occasionnelles. Pour les raisons énumérées plus haut, VINCENT conclut que : *Il est permis de penser que la fièvre bilieuse hémoglobininurique est un processus autonome et distinct de la malaria. Lorsqu'il existe antérieurement le paludisme ne peut que favoriser l'apparition de la fièvre mélanurique par l'anémie globulaire parfois intense qu'il entraîne. Mais là paraît se limiter son rôle.*

Le Dr BILLET (2) pense également que la fièvre bilieuse hémoglobininurique est une maladie bien définie, due probablement à un microorganisme spécial, trouvant un terrain favorable dans toutes les anémies tropicales, qu'elles soient dues au paludisme, à la dysenterie ou à toute autre affection susceptible de provoquer cette déchéance organique.

C'est aussi l'opinion du Dr GOUZIEN (3) qui pense que ce microbe hypothétique pourrait exister longtemps à l'état latent, comme le pneumocoque, etc., et révéler sa présence

(1) CLARAC, Étiologie et prophylaxie de la fièvre bilieuse hémoglobininurique endémique, *Congrès international de Médecine*, Paris, 1900.

(2) BILLET, *Congrès international de Médecine de Paris*, 1900.

(3) GOUZIEN, *Congrès de Médecine*, Paris, 1900.

à l'occasion d'une cause occasionnelle dont la plus importante serait le refroidissement.

Plusieurs fois on crut avoir trouvé cet agent pathogène spécifique. YERSIN (1), en 1895, chez deux malades atteints de fièvre bilieuse hémoglobinurique, l'une grave et l'autre bénigne, a trouvé dans les urines recueillies aseptiquement un très petit bacille qui se trouvait en masses compactes dans les cellules glomérulaires et les débris de canalicules provenant du rein. Ce microbe put être cultivé sur gélose ; inoculé aux animaux, il était pathogène pour le lapin et la souris en donnant à l'autopsie tous les signes d'une septicémie aiguë.

YERSIN pensait que ce microorganisme pouvait être l'agent pathogène cherché.

BRÉAUDAT (2), l'année suivante, a examiné six malades atteints de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Dans les urines de cinq de ces malades qui ont guéri et par ponction aseptique du foie d'un sixième qui a succombé, il a trouvé un très petit bacille semblable à celui de YERSIN. Ce microorganisme qu'il put cultiver et étudier avait tous les caractères du *coli-bacille*. Inoculé, il tuait le rat, le cobaye, le lapin, mais sans reproduire la maladie. Il est vraisemblable qu'il s'agissait là d'une infection secondaire coli-bacillaire,

(1) YERSIN, Notes succinctes sur la bilieuse hématurique, *Archives de Médecine navales*, 1895.

(2) BRÉAUDAT, Contribution à l'étude bactériologique de la fièvre bilieuse hématurique au Tonkin, *Annales de Médecine navales*, 1896, p. 457.

comme cela peut se voir dans toute maladie grave. Ce fait est d'autant plus vraisemblable que d'autres expérimentateurs n'ont pas retrouvé ce bacille, ni dans les urines, ni dans le sang. VINCENT a fait ces recherches sur sept cas de fièvre hémoglobinurique ; il conclut que dans cette maladie l'urine ne renferme pas de bactéries pathogènes pour les animaux ; les mêmes résultats négatifs sont fournis par l'examen du sang. Nous avons vu plus haut qu'il n'en admettait pas moins la théorie spécifique comme la plus vraisemblable.

SAMBON, que nous avons déjà cité, rapproche la fièvre bilieuse hémoglobinurique de la *fièvre du Texas* et pense qu'elle serait due, comme cette dernière, à la présence d'un protozoaire spécial. Cette fièvre, ou hémoglobinurie du bœuf, est causée par un parasite endoglobulaire découvert en Amérique chez les ruminants par SMITH et KILBORN et auquel ils donnèrent le nom de *Piroplasma bigeminum*. Ce parasite avait déjà été découvert en Europe en 1880, par le Pr BABÈS, de Bucharest, dans l'hémoglobinurie des moutons, maladie connue en Roumanie, sous le nom de *Carceag*. Il s'agit de petits parasites endoglobulaires disposés deux par deux et auxquels on donna le nom de *Babesia ovis* (Babès-1888).

Ces *babésioses* furent revues ensuite chez le bœuf, le chien, le porc, le cheval, mais n'avaient jamais été vues chez l'homme. Toutefois, WOLDEST trouva très fréquemment dans l'hémoglobinurie tropicale humaine un parasite endoglobulaire disposé par paire et ressemblant à la *Babesia ovis* ou au *Piroplasma bigeminum*. C'est pour ces raisons que SAMBON et quelques autres pensent devoir rattacher la fièvre bilieuse hémoglobinurique aux *babésioses*.

Hâtons-nous d'ajouter que personne ne retrouva le parasite de WOLDEST dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Dans la fièvre du Texas, le parasite est d'autant plus fréquent que l'hémoglobinurie est plus intense ; il est étrange que, malgré les très nombreux examens de sang pratiqués au cours de l'hémoglobinurie humaine, on n'ait pas de nouveau signalé la présence de ce parasite.

F. PLEHN (1) a observé pendant son séjour au Cameroun, dans certaines anémies tropicales et dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, de petites granulations au nombre de six à vingt à l'intérieur des globules rouges. Ces granulations, non pigmentées, arrondies, étaient isolées ou groupées deux par deux. Ces petites masses, colorées en bleu par l'hématoxyline-éosine, que PLEHN considérait comme de jeunes plasmodies et auxquelles il a donné le nom de *granulations caryochromatophiles*, pourraient être également rapprochées du *Piroplasma bigeminum* et seraient l'agent spécifique cherché.

Il est probable qu'il s'agit ici du corps sphérique de Laveran qui souvent n'est pas pigmenté aux colonies. Leur nature parasitaire a même été contestée par VIRCHOW et par ENGEL qui pensent que ces granulations proviennent de la destruction des hématies.

VINCENT n'a pas pu, d'ailleurs, retrouver ces corpuscules dans les cas qu'il a étudiés.

D'autres auteurs, se fondant sur la fréquence de l'ictère dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, ont voulu voir, dans cette maladie, une manifestation de la *fièvre jaune*.

(1) PLEHN, *Deutsche med. Woche*, 1895, n° 25, 26 27.

BELOW-TREILLE. Mais cette opinion n'est basée que sur l'analogie d'un symptôme. Ces deux maladies n'ont pas en effet la même distribution géographique.

1^o La fièvre jaune est inconnue au Cameroun, au Congo, dans l'Afrique Orientale ; elle est contagieuse, frappe les nouveaux arrivés dans les pays chauds et ne récidive que rarement ;

2^o La fièvre bilieuse hémoglobinurique n'est pas contagieuse, n'atteint pas les néo-débarqués, récidive fréquemment et peut frapper un sujet même après son retour en Europe.

Il semble donc que l'on doive abandonner complètement cette hypothèse.

Enfin, signalons que le Dr NOGUÉ (1) a vu la fièvre bilieuse hémoglobinurique survenir au Tonkin sur des Annamites atteints de *distomatose hépatique*. Le Dr LERAY (2) avait signalé déjà des observations analogues. Mais il semble difficile de dire ici si la douve du foie est, dans ce cas, la cause unique de la maladie ou si elle n'est qu'une cause déterminante très importante sur un sujet entaché de paludisme.

Toutes les tentatives pour découvrir un agent pathogène spécifique ont donc, jusqu'ici, été vaines et la théorie ne

(1) NOGUÉ, Du Syndrome fièvre bilieuse hémogl. déterminé par la présence des douves dans les canaux biliaires, *Congrès de Médecine*, Paris, 1900.

(2) LERAY, Observation d'un cas de Bilieuse Hémog. avec angiocholite occasionné par les Distomes, *Archiv. de Méd. navales*, 1897, 68, p. 372.

repose encore que sur des hypothèses. Si ce microorganisme existe, il semble qu'il doive répondre aux conditions formulées par VINCENT (1).

Pour les formes véritables de la fièvre bilieuse hémoglobi-nurique, dans lesquelles ni la quinine ni une cause banale telle que le refroidissement ne peuvent être invoquées, on est conduit à incriminer un facteur déterminant particulier, vraisemblablement de nature parasitaire, qui agit comme les composés chimiques hémolysants. Ce principe spécifique, toxique ou toxigène est arrêté par les reins. Il ne se retrouve pas, semble-t-il, dans les urines des malades, car celles-ci sont hypotoxiques, non pathogènes, dépourvues de bactéries bien déterminées, et leur injection expérimentale à dose massive ne détermine pas chez les animaux de dissolution globulaire.

Nous examinerons, par la suite, si la théorie de la spécificité de la fièvre bilieuse hémoglobinurique est réellement l'hypothèse la plus simple et la plus logique que l'on puisse faire et s'il est vraiment nécessaire, en l'absence de tout critérium scientifique, d'admettre un agent pathogène nouveau, cause unique de la maladie, pour expliquer tous les faits qui ne cadrent pas bien avec les théories quinique et paludéenne.

(1) VINCENT, Contribution à l'Étiologie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, *Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, 1900.

Fièvre bilieuse hémoglobinurique et Paludisme

Ce qui avait frappé les premiers observateurs dans l'hémoglobinurie tropicale, c'était d'une part que cette maladie frappait les individus atteints antérieurement par la malaria, d'autre part, que l'accès bilieux avec sa courbe de température élevée, présentant parfois des rémissions comme dans les fièvres intermittentes, avec son frisson initial fréquent, rappelait les autres accès incontestablement palustres. Ils n'avaient donc pas hésité à en faire une manifestation jusque-là non encore observée du Protée paludéen.

Aujourd'hui où l'on n'admet plus sans contestation cette manière de voir, il importe de préciser les rapports de la fièvre bilieuse hémoglobinurique et du paludisme.

Et, d'abord, quelles sont les différences dans la *répartition géographique* des deux maladies et peut-on s'appuyer sur ces différences pour les détacher complètement l'une de l'autre?

1^o EN AFRIQUE, la fièvre bilieuse hémoglobinurique est très commune sur toute la côte ouest. Sénégal, Sierra-Léone, Côte d'Ivoire, Côte-d'Or, Guinée, Cameroun, Congo. Elle est commune au Soudan. Nous avons vu qu'elle fut découverte à Madagascar ; elle semble y devenir de plus en plus fréquente ainsi que dans les pays que nous venons d'énumérer.

Par contre, elle est presque inconnue en Algérie.

2° En ASIE, elle n'est pas rare en Annam et au Tonkin. Elle est rare, mais a été signalée aux Indes, aux îles de la Sonde et aux Hébrides.

3° En AMÉRIQUE, elle est très commune en Guyane, au Brésil, dans l'Amérique centrale, au Mexique, à la Martinique et à la Guadeloupe.

4° En EUROPE, c'est dans le bassin méditerranéen que l'on l'observe. Principalement en Grèce, où elle est fréquente, elle est beaucoup plus rare en Italie et en Sicile.

Comme on le voit, la fièvre bilieuse hémoglobinurique se rencontre dans les contrées où le paludisme sévit avec intensité et est le plus grave. Sans doute, son domaine géographique est moins étendu que celui du paludisme ; la plus remarquable exception à la loi précédente, celle qui forme un des arguments des adversaires de l'origine palustre de la maladie est l'immunité à son égard de l'Algérie et de l'Inde, où le paludisme est sévère et la bilieuse rare.

C'est ainsi qu'en Algérie, LAVERAN (1), pendant un séjour de cinq années à Bône, Biskra et Constantine, n'a observé qu'un cas pouvant être rapporté à cette maladie. BRAULT a publié un cas de bilieuse hémoglobinurique observée à Alger. COSTE a recueilli à Arzew, en 1904 et 1905, 25 observations de fièvre bilieuse hémoglobinurique, mais cela est exceptionnel pour l'Algérie.

D'après A. POWELL (2), cette maladie ne serait pas rare

(1) LAVERAN, Traité du paludisme.

(2) POWELL, *Journal of Tropical Medicine*, décembre 1898.

dans l'Inde, contrairement à l'opinion généralement admise ; il en cite 11 observations personnelles. BALDWIN SEAL n'a rencontré, dans l'Inde, en neuf ans, que six cas d'hémoglobinurie, et il s'agissait de cas très bénins.

La fièvre bilieuse hémoglobininurique n'a donc pas, à la surface du globe, exactement le même territoire que le paludisme. Elle peut être rare dans certaines régions où le paludisme sévit avec intensité mais, par contre, elle ne semble avoir été signalée que très rarement comme cas autochtone dans des pays où le paludisme était totalement inconnu, ce qui serait un argument d'une valeur beaucoup plus grande à opposer à l'origine palustre.

Peut-on en effet s'appuyer sur ce fait que la fièvre bilieuse hémoglobininurique ne se voit pas partout à côté du paludisme pour séparer ces deux maladies?

Il ne le semble pas. Pour expliquer ce fait, on peut très bien admettre, avec le Dr CLARAC, (1) que les hématozoaires de la malaria ne sont pas toujours identiques, que, sous certains climats, ils peuvent prendre une virulence particulière aboutissant à des formes cliniques différentes. D'ailleurs n'en est-il pas ainsi pour d'autres accès que tout le monde considère comme franchement paludéens? *L'accès cholériforme* par exemple, commun en Indo-Chine, est rare dans les autres pays palustres ; les *accès pernicieux*, si fréquents dans l'intérieur de la Guinée et dans les autres colonies, sont rares à Conakry (2).

(1) CLARAC, *Congrès de Médecine*, 1900, discussion.

(2) PINARD et BOYÉ, Géographie médicale de la Guinée, *Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales*, 1904, p. 493.

De même, on peut remarquer avec FIRKET (1), qui fait jouer un si grand rôle dans la production de la maladie aux causes occasionnelles et au terrain, que la fièvre bilieuse hémoglobininurique est surtout une maladie des pays neufs et sauvages et qu'elle se voit beaucoup plus rarement dans les colonies, comme l'Algérie et l'Inde où l'hygiène et le confort sont beaucoup plus répandus que dans les pays où la bilieuse hémoglobininurique est fréquente. Nous retrouverons plus loin cette théorie ; pour l'instant, nous avons voulu seulement montrer qu'il était exagéré de vouloir séparer radicalement deux maladies, par ce que leur distribution géographique n'est pas absolument identique.

Au point de vue de la *distribution ethnographique*, la malaria et la bilieuse hémoglobininurique ont une courbe parallèle.

La race blanche, de beaucoup la plus sensible au paludisme, est également la plus prédisposée à la fièvre bilieuse hémoglobininurique. La race jaune présente une réceptivité un peu moindre, à l'égard de l'une et de l'autre affection.

Le Dr LERAY (2), pour une année de séjour au Tonkin, cite les chiffres suivants : 27 cas de fièvre hémoglobininurique pour 1.000 Européens ; 16 cas pour 1.000 Annamites. La race noire est celle qui présente le terrain le moins favorable au développement de l'hématozoaire et les cas de bilieuse

(1) FIRKET, Étiologie et prophylaxie de la fièvre B. H., *Congrès de Médecine de 1900*.

(2) LERAY, Contribution à l'étude de la fièvre B. H. observée aux pays chauds, *Archives d'Hygiène et de Médecine coloniales*, 1901, p. 549.

hémoglobinurique chez elle restent une véritable exception. MANSON (1) ne partage pas cette manière de voir et prétend même que les nègres sont plus touchés par la bilieuse que les Européens avec lesquels ils vivent. Nous avons vu que SAMBON faisait de cette affirmation un des principaux arguments en faveur de la spécificité de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Mais ce fait est contredit presque à l'unanimité par les autres auteurs. Le Dr CLARAC (2) s'exprime ainsi à propos de cette opinion de MANSON. *C'est la première fois que nous voyons formuler pareille assertion qui est en tout cas absolument inexacte en ce qui touche la côte d'Afrique et les colonies françaises.*

Le Dr DRYEPONDT (3), de Bruxelles, signale cependant le fait suivant : la fièvre hémoglobinurique ne semble pas atteindre le noir autochtone qui paraît avoir acquis une sorte d'immunité à l'égard de cette maladie, mais il n'en est pas de même pour les noirs provenant de pays dont le climat diffère de celui où règne l'hémoglobinurie. Les Somalis ou les Soudanais recrutés en 1890-1892 par l'État du Congo ont été frappés par cette affection et il en a été de même pour les nègres des Barbades recrutés vers la même époque pour le chemin de fer du Congo. Or, ces derniers, pour la plupart, devaient avoir pour ancêtres des noirs de l'embouchure du Congo, centre principal d'approvisionnement des négriers.

(1) MANSON, *Société épidémiologique de Londres*, 1899.

(2) CLARAC, *Congrès de Médecine de 1900*, p. 115.

(3) DRYEPONDT, *Congrès internat. de Médecine*, Paris, 1900, discussion, pp. 141 et suivantes.

Dans la race créole, la fièvre bilieuse hémoglobininurique est très fréquente : on l'appelle la *fièvre jaune des créoles*, mais la race créole est également très sensible au paludisme.

La répartition ethnographique des deux maladies est donc la même, les exceptions que l'on a signalées n'étant pas encore suffisamment prouvées pour que nous puissions nous fonder sur elles pour détacher la fièvre bilieuse hémoglobininurique du paludisme.

CORRE a formulé la règle suivante : *Le développement de la pyrexie est partout en rapport avec les conditions malarieuses des localités.* Cette proposition semble bien établie aujourd'hui.

Si la fièvre bilieuse hémoglobininurique ne se voit pas partout où il y a du paludisme, en revanche elle se voit partout où le paludisme est le plus grave et le plus aigu ; si elle se montre plus particulièrement en Afrique, c'est que l'Afrique est la terre de prédilection du paludisme. Même dans cette contrée, on observe des différences marquées dans sa fréquence. D'après MARCHOUX (1), plus la saison des pluies est longue, plus on observe d'hémoglobininurie. Sur la côte ouest, à Saint-Louis, où il pleut très peu, elle est rare ; à Dakar, où la période d'infection paludéenne dure cinq mois au lieu de trois, elle se voit plus souvent. Le nombre des cas augmente en Gambie, en Casamance, et va toujours en croissant, à mesure que l'on se rapproche de l'équateur.

La Guyane semblait faire exception à la règle précédente ; les cas de fièvre bilieuse hémoglobininurique y étaient

(1) MARCHOUX, *Congrès internat. de Médecine de Paris, 1900*, p. 133.

rares, mais ils ne le sont plus depuis la reprise de la transportation européenne. En Guyane, le paludisme compte maintenant pour plus de 50 % dans la morbidité et la mortalité des hôpitaux, aussi la fièvre bilieuse hémoglobinurique a-t-elle reparu dans les statistiques. (En 1897, 27 cas, 4 décès. En 1898, 13 cas, 6 décès. En 1899, 10 cas, 5 décès.) CLARAC (1).

Non seulement on peut constater une similitude générale dans la distribution de ces deux affections, mais encore il est des cas où l'on a pu saisir sur le fait l'apparition simultanée des deux maladies.

Nous signalerons la recrudescence des cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique après les épidémies de paludisme consécutives au percement de l'isthme de Corinthe.

Le Dr DE CHAZAL (2) rapporte l'histoire d'une épidémie locale de fièvre bilieuse hémoglobinurique à l'Ile-Maurice. Jusqu'en 1907 jamais un cas de cette fièvre ayant une origine locale n'avait éclaté au Phœnix, quartier de cette île. En 1906, la malaria est devenue épidémique dans ce quartier ; après que les habitants eurent éprouvé de nombreux accès paludéens francs, les accès hémoglobinuriques se sont montrés. Le Dr DE CHAZAL constata le premier en septembre 1907 ; la dernière observation eut lieu en février 1908. Pendant cette période, il observa neuf cas d'origine locale. Depuis l'achèvement des travaux de drainage entre-

(1) CLARAC, *Congrès de Médecine de 1900*.

(2) DE CHAZAL, Observation de fièvre bilieuse hémogl., *Bulletin de la Société médicale de l'Ile-Maurice*, n° 13, 2^e série, 1908.

pris pour combattre l'épidémie, paludisme et bilieuse hémoglobinurique ont disparu.

Le Pr FONTOYNONT (1) a signalé un fait aussi démonstratif à Madagascar. Il a assisté depuis quelques années à l'établissement progressif de la fièvre hémoglobinurique dans la population indigène de l'île. Cette affection était autrefois complètement inconnue des Malgaches sur les hauts-plateaux ; elle était au contraire, fréquente chez les Européens. La fièvre hémoglobinurique était inconnue dans les troupes indigènes en 1897. Elle reste stationnaire à deux cas en 1898 et 1899, atteint quatre cas en 1900 et 1901, puis, en 1902 et 1903, elle monte à vingt-cinq cas. Pendant tout ce temps, on n'en signale aucun cas parmi les troupes indigènes stationnaires en Émyrne et l'on remarque que, dans ce même endroit et pendant ces mêmes années (1897 à 1903), il y a peu de mortalité par le paludisme et pas du tout d'hémoglobinurie dans la population civile indigène.

En 1902, dans la région de l'est, point le plus palustre et occupé alors par les troupes indigènes, il y a des cas d'hémoglobinurie parmi ces troupes. En 1903, le paludisme ayant commencé à frapper les troupes cantonnées en pays Betsileo, la fièvre bilieuse hémoglobinurique fait son apparition dans les mêmes endroits chez les tirailleurs Malgaches. De même, l'examen des statistiques de l'hôpital indigène de Tananarive montre l'apparition de la fièvre hémoglobinurique pour la première fois en 1904, au mois d'avril ; ce premier cas n'est accompagné d'aucun autre

(1) FONTOYNONT, La fièvre bilieuse hémogl. à Tananarive, *Presse médicale*, 9 sept. 08.

durant toute l'année. En 1905, il y a trois cas. En 1906, il y en a dix-neuf. En 1907, il y en a vingt-six.

Il est impossible de ne pas être frappé de cet accroissement progressif et de ne pas constater le rapport existant entre cet accroissement et l'extension concomitante du paludisme. Dès que la population indigène de Tananarive a eu le sang rempli d'hématozoaires, la fièvre bilieuse hémoglobínurique est apparue. FONTOYNONT.

C'est qu'en effet, la fièvre bilieuse hémoglobínurique ne se déclare jamais chez des sujets indemnes d'atteinte antérieure de fièvre paludéenne. BARTHÉLEMY-BENOIT.

Cette proposition, prise dans un sens absolu, n'est peut-être pas complètement exacte. KELSCH et KIENER, CROSSE, etc., ont constaté que cette affection peut apparaître chez des sujets qui n'ont jamais subi les atteintes du paludisme. VINCENT (1) rapporte l'observation d'un lieutenant d'infanterie de marine parti pour le Soudan en juin 1897. Pendant plusieurs mois il eut constamment une santé parfaite, absorbant 30 centigrammes de sulfate de quinine tous les trois jours. Le 18 décembre, il eut une fièvre bilieuse hémoglobínurique d'emblée.

On peut trouver, dans la littérature médicale, un certain nombre d'observations analogues, mais c'est précisément parce qu'elles sont des curiosités qu'elles ont été publiées et leur nombre est infime en comparaison de celui des observations où le paludisme antérieur du sujet est signalé.

Le fait est donc exceptionnel et l'on peut admettre, avec

(1) VINCENT, Contribution à l'Étiologie de la fièvre bilieuse hémogl., *Archiv. de Médecine et de Pharmacie militaires*, 1900, n° 1.

presque tous les auteurs, que la proposition de BARTHÉLEMY-BENOIT est juste dans son ensemble et que, dans l'immense majorité des cas, la fièvre bilieuse hémoglobinurique se voit chez des sujets plus ou moins gravement mais anciennement impaludés.

De tous ces faits, il semble logique d'admettre une relation étroite entre la fièvre bilieuse hémoglobinurique et le paludisme. Mais doit-on considérer cette fièvre comme un accès paludéen franc à virulence exagérée, *un véritable accès pernicieux dans lequel le poison a porté plus particulièrement son action sur les globules rouges, lieu de moindre résistance*. CLARAC (1).

Si telle est l'opinion de CLARAC, ce n'est point celle de la plupart des autres auteurs.

Il existe, en effet, des différences nombreuses entre la fièvre bilieuse hémoglobinurique et les accès franchement paludéens.

En premier lieu, la recherche de l'hématozoaire dans le sang donne des résultats inconstants et, si on le trouve, ce n'est presque jamais avec l'abondance que pourrait faire prévoir la gravité des accidents. Certains auteurs, BOISSON (2), AYRES KOPKE, ont trouvé des hématozoaires très nombreux, mais de telles observations sont rares.

KOCH (3), qui a observé un très grand nombre de cas de

(1) CLARAC, *Congrès de Médecine de 1900*, p. 115.

(2) BOISSON, La fièvre paludéenne bilieuse hémogl., *Revue de Médecine*, n° 5, 1896.

(3) R. KOCH, *Zeitschrij. f. Hygiène*, xxx, n° 2, p. 295.

fièvre bilieuse hémoglobinurique, n'a pas trouvé d'hématozoaires dans les cas purs.

VINCENT (1), sur sept cas observés personnellement, n'a vu que deux fois quelques formes amibiennes et quelques leucocytes mélanifères ; dans les autres cas, les recherches étaient absolument négatives.

LE MOAL (2), sur une série de neuf cas, à Conakry, n'a vu qu'une fois des hématozoaires peu nombreux : il s'agissait d'une hémoglobinurie rémittente et l'examen, négatif au premier accès, ne fournit les résultats signalés ci-dessus qu'au début du deuxième accès.

Mais presque tous les malades que l'on observe ont pris de la quinine et, à la suite de l'absorption de ce médicament, l'hématozoaire devient très rare dans le sang périphérique des paludéens. C'est peut-être là l'explication de ce fait. CLARAC (3), LE MOAL.

Pour le Dr LE RAY (4), si l'on ne trouve pas d'hématozoaires, c'est sans doute parce que l'on fait cette recherche au moment de l'hémoglobinurie, c'est-à-dire au moment de la destruction brusque d'une grande quantité d'hématies, destruction qui correspond à la mise en liberté dans le plasma des mérozoïtes de l'hématozoaire.

(1) VINCENT, *Archives de Médec. et Pharmacie militaires*, 1900.

(2) LE MOAL, *Annales d'Hyg. et de Médecine coloniales*, 1907 p. 277.

(3) CLARAC, *Congrès de Médecine*, 1900.

(4) LE RAY, Contribution à l'étude de la fièvre bilieuse hémogl. observée aux pays chauds, *Archiv. d'Hyg. et de Médecine coloniales*, 1901.

C'est également l'opinion de PLEHN (1). Pour lui, on ne peut trouver l'hématozoaire qu'au début de l'accès, les globules parasités étant détruits rapidement.

J.-W. STEPHENS a analysé 95 cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique empruntés à différents observateurs, dans lesquels on a fait l'examen microscopique du sang. D'après sa statistique, la présence de l'hématozoaire a été constatée 95,6 fois sur 100 dans les examens de sang faits avant l'hémoglobinurie, 61,9 fois sur 100 dans les examens faits le jour de l'hémoglobinurie et 15,1 fois sur 100 le jour suivant.

Ces explications sont évidemment très rationnelles, mais elles laissent planer un doute. On ne s'explique pas en effet, si l'on veut faire de la fièvre bilieuse hémoglobinurique un accès malarien suraigu, pourquoi on observe cette hémoglobinurie avec si peu d'hématozoaires, alors que, toutes choses étant égales d'ailleurs — notamment au sujet des prises de quinine, — on trouve souvent beaucoup d'hématozoaires dans les accès pernicioeux qui ne s'accompagnent pas d'hémoglobinurie.

KOCH (2) tire de cet argument la conclusion suivante : *On ne peut conclure que l'hémoglobinurie est produite par l'agent de la malaria.*

Ajoutons que, d'après KOCH, les hématozoaires que l'on trouve ainsi ne sont pas toujours les mêmes. Le plus sou-

(1) PLEHN, *Archiv. f. Schiffs und tropen hygiene*, 1899, t. III, p. 230.

(2) KOCH, *Über Schwarzwasserfieber*, *Archiv. f. Schiffs und Tropen hygiene*, t. III, 1899, p. 201.

vent, ce sont ceux de la *fièvre tropicale* (*fièvre estivo-autum-
nale* des Italiens), mais ce sont aussi parfois ceux de la
fièvre tierce. L'accès peut donc coexister avec des parasites
différents, nouvel argument pour admettre qu'il ne dépend
pas directement ou exclusivement de ce parasite.

Les faits suivants montrent également une différence
importante entre le paludisme aigu et la fièvre bilieuse
hémoglobinurique. C'est une règle à peu près absolue que
l'Européen qui arrive aux colonies pour la première fois
constitue pendant un certain temps un terrain impropre au
développement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Le
néo-débarqué pourra voir survenir des accidents paludéens
plus ou moins violents, il ne verra jamais survenir d'hémo-
globinurie. L'apparition de ce symptôme est très rare pen-
dant la première année de séjour : une longue préparation
de l'organisme est nécessaire. LE RAY (1).

Le Pr FONTOYNOT (2), à Madagascar, a pu observer net-
tement ce fait. Nous avons vu qu'il avait assisté progressi-
vement à l'envahissement de la population indigène des
hauts plateaux par le paludisme et la fièvre hémoglobinu-
rique, mais l'envahissement de ces deux maladies n'est pas
contemporain. La fièvre bilieuse hémoglobinurique est en
retard sur le paludisme. *C'est lorsque le chiffre total des accès
palustres décroît, après deux années de paludisme intense, que
les accès hémoglobinuriques ont leur maximum, parce qu'ils*

(1) LE RAY, Contribution à l'étude de la fièvre bil. hémogl., *Archives
d'Hygiène et de Médec. coloniales*, 1901, p. 549.

(2) FONTOYNOT, *Presse médicale*, 9 sept. 1908.

coïncident, ainsi que l'ont si souvent observé les médecins coloniaux, avec le moment où les impaludés sont atteints de paludisme à tendance chronique, avec le moment où les malades sont déjà depuis longtemps impaludés. D'ailleurs, il est à remarquer au point de vue clinique que l'hémoglobinurie et le splénomégalie ont absolument marché de pair. Du jour où l'on a remarqué dans la population, jusque-là indemne de splénomégalie, l'apparition fréquente de très grosses rates, indice d'un paludisme ancien, grave et chronique, de ce jour-là on a observé des accès hémoglobinuriques de plus en plus fréquentes. FONTOYNONT.

Si la chronologie des accidents sépare la fièvre hémoglobinurique des accès paludéens aigus, il en est de même de la répartition mensuelle des deux maladies.

D'une façon générale la fièvre bilieuse hémoglobinurique se voit à la saison fraîche, alors que le paludisme décroît. En Grèce, c'est pendant le mois de novembre et de décembre que le plus grand nombre de cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique sont constatés. Sur 150 cas réunis par CARDAMATIS, 21 seulement ont été observés pendant la saison chaude, les autres pendant les mois les plus froids. Il en est de même en Guinée, au Congo, etc. A Madagascar, c'est à la fin de l'hivernage, alors que les premiers froids se font sentir et que les Européens sont profondément impaludés et anémiés que les cas de bilieuse se multiplient.

Il semble donc bien certain que les accès intenses du paludisme et la fièvre bilieuse hémoglobinurique ne soient pas contemporains ; c'est déjà là un argument à opposer à ceux qui veulent faire de cette maladie un accès paludéen suraigu.

Mais il en est d'autres encore. D'abord *l'inefficacité des sels de quinine* dans cette affection. Ici nous touchons au point capital de la discussion, celui autour duquel on se bat depuis le mémoire de TOMMASELLI. Ce point mérite une étude plus longue que celle que nous pouvons faire dans ce chapitre ; nous y reviendrons. Signalons cependant que beaucoup de médecins ont remarqué que la quinine n'agissait pas dans cette maladie avec la même sûreté que dans les autres accès paludéens. Si elle n'agissait jamais mieux que dans la fièvre hémoglobinurique, elle n'aurait jamais été considérée comme le médicament spécifique de la malaria.

Enfin, les lésions que l'on trouve dans les autopsies des malades morts de fièvre bilieuse hémoglobinurique sont différentes de celles que l'on trouve dans les accès paludéens aigus.

LE RAY (1) n'a pas retrouvé au même degré que dans le paludisme *le ramollissement de la rate si caractéristique du paludisme et qui ne manque jamais, même dans les cas où la mort est survenue dans l'espace de quelques jours ou de quelques heures, à la suite d'un accès pernicieux*. La rate ne renfermait pas non plus de pigment mélanique appréciable à l'œil.

De même FIRKET (2) : *Chez les individus morts on ne*

(1) LE RAY, Observation d'un cas de bil. hématurique avec angiocholite occasionnée par les Distomes, *Archives de Médecine navales*, 1897, 68, p. 372.

(2) FIRKET, *Congrès international de Médecine*, Paris, 1900.

retrouve pas l'abondance de pigment qui se voit d'ordinaire dans les accès pernicieux.

FERRIER (1) a trouvé également, dans les autopsies qu'il a faites, bien moins de pigment que dans un accès palustre ordinaire.

En raison de tous ces faits, il semble donc que l'on ne doive pas placer la fièvre bilieuse hémoglobinurique parmi les *accidents aigus* du paludisme.

Elle ne se voit pas non plus chez les *cachectiques palustres*.

Cette fièvre se voit chez les *paludéens chroniques*.

C'était déjà l'opinion de PELLARIN ; pour lui, elle appartenait bien moins à l'intoxication paludéenne aiguë qu'à cette période de l'intoxication chronique où les fièvres sont doublées de lésions organiques des viscères. C'est là encore l'opinion de LAVERAN, A. PLEHN, QUENNEC, FIRKET, KERMORGANT, FONTOYNONT, etc.

Elle se voit chez les paludéens chroniques, peut-être même quelquefois dépend-elle uniquement d'un réveil aigu du paludisme ; mais, dans la majorité des cas, la malaria, en minant l'organisme, ne fait que préparer le terrain sur lequel agiront puissamment les nombreuses causes occasionnelles.

(2) FERRIER, Fièvre bilieuse hémoglobinurique, *Lyon médical*, 1896, p. 327.

Fièvre bilieuse hémoglobininurique et Quinine

Nous avons vu qu'un certain nombre d'auteurs accordaient la première place dans la genèse de la fièvre hémoglobininurique à l'action nocive de la quinine. Cette théorie a été énoncée dans toute sa rigueur par KOCH (1). Pour lui, la fièvre bilieuse hémoglobininurique ne serait qu'un empoisonnement par la quinine. L'action hémolytique du médicament, à laquelle s'ajouterait probablement aussi l'action de la toxine palustre, amènerait une destruction massive des globules rouges et conséquemment l'hémoglobininurie.

Cette opinion, appliquée dans toute sa rigueur, ne semble pas soutenable.

La quinine a bien une certaine action hémolytique. D'après LE MOAL (2), les globules rouges normaux recueillis en solution physiologique additionnée d'une solution de chlorhydrate basique de quinine, également en solution physiologique, hémolysent partiellement, *in vitro*, après deux heures, entre 25° et 35°, quand le titre de la solution quinique atteint 1/300^e à 1/200^e. Les globules rouges des paludéens se comportent, *in vitro*, à l'égard des solutions quiniques, sensiblement de la même façon que ceux des individus sains. Les hématies ne sont ni crénelées, ni défor-

(1) R. KOCH, Zeitschrift für Hygiène und Infektions Krankheiten, 1899, vol. XXX, n° 2, p. 295.

(2) LE MOAL, Note sur l'état du sang et des urines dans l'hémoglobinin. des paludéens, *Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales*, 1907, p. 277.

mées, dans ces solutions quinquiques ; elles sont simplement décolorées. Mais il s'agit là de doses théoriques et non pharmaceutiques du médicament.

Il ne semble pas possible, en effet, de placer l'hémoglobinurie sur le même rang que les autres accidents d'intoxication quinique : le syndrome hémoglobinurique devrait alors être beaucoup plus fréquent et se voir partout où l'on prend de la quinine et dans toutes les circonstances où l'on en prend ; il devrait être d'autant plus intense que l'on absorbe une dose plus forte du médicament, ainsi que cela existe pour la céphalée, les bourdonnements d'oreille et la surdité quinquiques par exemple, ce qui n'est pas.

L'hémoglobinurie quinique existe cependant, mais, pour qu'elle se produise, il faut une *prédisposition spéciale* de l'organisme. *Idiosyncrasie particulière* disent les uns (CLARAC, CORRE), et alors l'hémoglobinurie quinique devient un accident très rare. *Altération des viscères*, disent les autres (TOMMASELLI, MARCHOUX, Raoul DUMAS), et alors toutes les barrières qui séparent l'hémoglobinurie quinique de la véritable hémoglobinurie paludéenne tombent, et il ne reste plus qu'une distinction artificielle entre ces deux manifestations morbides.

Au point de vue clinique, les accidents de l'hémoglobinurie quinique rappellent de très près les symptômes de la fièvre bilieuse hémoglobinurique à tel point que *la confusion est facile*. CLARAC.

Ces accidents quinquiques, en effet, se traduisent, non seulement par une hémoglobinurie, mais aussi par une courbature intense, précédée de frisson, par des vomissements bilieux, de l'ictère et très souvent de la fièvre : notons

inversement que l'on a signalé des accès bilieux hémoglobinuriques apyrétiques. Beaucoup d'auteurs ont publié des cas typiques d'hémoglobinurie quinique : les observations de CLARAC et de Raoul DUMAS sont particulièrement intéressantes.

Voici, très résumées, les observations de CLARAC (1).

Observation I. — M^{lle} B., depuis dix mois dans la colonie, présente depuis quelque temps des accès fébriles quotidiens légers. Elle prend 0 gr. 50 de quinine tous les jours, pendant quinze jours. A la suite d'un malaise plus intense, elle prend de nouveau 0 gr. 50 de quinine : *hémoglobinurie*.

Nouvelle prise de 0 gr. 50 de quinine : *urines noires, fièvre très forte*.

La malade entre à l'hôpital. On prescrit 0 gr. 50 de quinine : *urines noires*.

Suppression de la quinine : *urines normales*.

Sulfate de quinine, 0 gr. 75 : *urines noires hémorragiques, quantité : 700 grammes ; on y retrouve la quinine*.

Pas de quinine : *urines normales depuis la veille*.

Un gramme de sulfate de quinine : *urines très foncées, quantité : 800 grammes*.

Suppression de la quinine : *urines normales*.

Observation II. — Il s'agit d'un Frère, très impaludé, entrant à l'hôpital avec de l'embarras gastrique et de la fièvre : 39°5.

On prescrit 1 gramme de quinine. Le malade, en entendant prescrire la quinine, dit que ce médicament lui fait pisser du sang chaque fois

(1) CLARAC, Deux cas d'hémoglobinurie quinique, *Archiv. de Médecine navale*, t. XV, 1896, p. 277.

qu'il en prend. Le médecin veut vérifier cette affirmation et, avec le consentement du malade, maintient la prescription.

Le lendemain : *urines biter très foncées* ; état général bon, moins de fièvre.

Pendant les deux jours suivants : *urines normales* ; il n'y a plus de fièvre.

Le malade consent à une deuxième expérience et prend 0 gr. 75 de quinine : *les urines de la nuit suivante furent aussi foncées et aussi albumineuses que la première fois ; elles contenaient quelques globules rouges.*

L'expérience était probante et ne fut pas poursuivie.

Trop longue pour entrer dans ce travail est l'observation de Raoul DUMAS (1). Elle montre, avec toutes les autres observations analogues, l'apparition à grand fracas du syndrome hémoglobinurique à la suite de chaque prise de quinine, la disparition rapide de ce symptôme dans l'intervalle des prises, enfin, la bénignité de l'affection, tous signes distinctifs de l'hémoglobinurie quinique typique.

Comment faut-il envisager la pathogénie d'une semblable affection ? Le Dr CLARAC écrit : *La rareté de l'hémoglobinurie quinique démontre qu'il s'agit d'une idiosyncrasie particulière, analogue à celle qui détermine l'hémoglobinurie paroxystique. Le seul fait de tremper les mains dans l'eau froide ou même un doigt (Labadie Lagrave — maladies du sang) ne*

(1) RAOUL DUMAS, Notes sur une observation d'urines noires déterminées par la quinine, *Archives de Médecine navales*, 1897, 67, p. 291.

suffit-il pas parfois pour provoquer un accès, chez les personnes sujettes à cette affection ?

Si nous examinons, cependant, les conditions étiologiques de l'hémoglobinurie quinique, nous constatons qu'elle se voit à peu près uniquement dans les pays où la fièvre bilieuse hémoglobinurique est fréquente. Elle a été observée, notamment, en Grèce, en Italie, aux Antilles, à la côte occidentale d'Afrique, à Mayotte. Elle est rare à la Martinique, où il y a peu de paludisme, beaucoup plus fréquente à la Pointe-à-Pitre, où le paludisme est plus sévère.

A la côte d'Afrique, l'hémoglobinurie quinique a été constatée soit chez les créoles des Antilles, de la Réunion, de l'Ile-Maurice, soit chez des Européens originaires de contrées non paludéennes, mais ayant séjourné plusieurs années en Afrique. Le Dr CLARAC signale, d'ailleurs, *l'excessive rareté de l'hémoglobinurie quinique dans les colonies où la fièvre bilieuse hémoglobinurique est à peu près inconnue et où cependant on fait un usage presque abusif des sels de quinine, en raison de la fréquence du paludisme.*

Si l'hémoglobinurie quinique a pu s'observer parfois expérimentalement sur des sujets en apparence bien portants et en dehors des périodes fébriles, la plupart du temps elle se voit chez de vieux impaludés qui subissaient l'influence de manifestations récentes du paludisme, à propos desquelles, de leur propre initiative, ou sur le conseil d'un médecin, elles ont pris de la quinine. LE MOAL (1).

Dès lors, que devient cette idiosyncrasie particulière à

(1) LE MOAL, Considérations étiologiques sur l'hémoglobinurie des paludéens, *Annales d'Hyg. et de Médecine coloniales*, 1907, p. 258.

l'égard du médicament? S'il s'agissait d'une idiosyncrasie, ne devrait-on pas observer cet accident partout où l'on prend de la quinine, toujours, naturellement, comme un accident très rare?

Le fait que l'on voit uniquement et constamment cette affection aux côtés de la fièvre bilieuse hémoglobinurique — dans les mêmes contrées et chez les mêmes sujets, à savoir : les paludéens chroniques — ne semble-t-il pas indiquer qu'il n'y a pas une différence essentielle de nature entre les deux manifestations morbides et que cette prétendue idiosyncrasie n'est autre que les conditions qui favorisent ou déterminent l'apparition de la fièvre bilieuse hémoglobinurique ; très probablement les lésions organiques des viscères chez les paludéens chroniques?

Examinons maintenant quels sont les rapports de la fièvre bilieuse hémoglobinurique et de la quinine. Tout d'abord, un fait est frappant : c'est la date récente de l'apparition de la fièvre bilieuse hémoglobinurique dans la littérature médicale, date qui correspond à peu près à l'introduction des sels de quinine dans la thérapeutique, alors que le paludisme est connu de toute antiquité.

Sans doute quelques auteurs répondent à ce fait en disant que la fièvre hémoglobinurique existait depuis longtemps, puisqu'elle aurait été connue au temps d'HIPPOCRATE, mais cet argument semble peu probant, car les maladies à urines noires sont nombreuses ; nous avons vu même qu'en Grèce, le syndrome hémoglobinurique pouvait être déterminé par une intoxication par les fèves et il n'est rien

moins que prouvé que l'observation d'HIPPOCRATE concerne bien la maladie qui nous occupe.

De même, DUTROULEAU cite des observations de BAJON, CAMPET, POUPPÉ-DESPORTES, mais ces observations ne sont pas concluantes : elles ne mentionnent guère les urines noires, fait caractéristique, et décrivent surtout les symptômes bilieux. De sorte que l'on peut affirmer que si la maladie existait bien avant ces soixante dernières années, ce n'était cependant pas avec la fréquence avec laquelle nous la voyons maintenant. Si l'on objecte que la maladie, étant surtout exotique, n'est connue que depuis le mouvement d'extension coloniale, on peut répondre qu'en Grèce, où elle est fréquente, il est étrange qu'elle n'ait pas été signalée avant BÉRETTAS. On peut donc, avec quelque vraisemblance, incriminer l'usage de la quinine pour expliquer cette apparition ou cette recrudescence de la maladie.

Il est un autre fait caractéristique : c'est que, le plus souvent, l'hémoglobinurie suit de près l'absorption d'une certaine dose de quinine. Sans doute, le fait n'est pas constant. Beaucoup d'auteurs ont vu la fièvre hémoglobinurique éclater chez des sujets qui n'avaient pas pris de quinine depuis longtemps, notamment chez des rapatriés ; le fait n'est pas contestable, mais il ne saurait être question d'une étiologie unique.

Le Dr CLARAC avoue *qu'il est rare de rencontrer un cas d'hémoglobinurie absolument vierge de quinine* et le Dr LE MOAL (1) pense que les observations qui ne mentionnent pas

(1) LE MOAL, Considérations étiolog. sur l'hémoglobinurie des paludéens, *Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales*, 1907, p. 258.

le rôle déterminant de la quinine sont sujettes à caution : *Les observations précises manquent des cas d'hémoglobinurie sans quinine. Il est absolument exceptionnel, dans les observations publiées jusqu'à ce jour, que les antécédents quiniques des malades soient mentionnés, et cela se comprend fort bien, puisque la théorie paludéenne était jusqu'à ces dernières années exclusivement admise et que la possibilité d'une intoxication quinique n'était pas même examinée.* Aussi, le Dr LE MOAL voudrait que l'on fit, dans chaque cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique, une enquête sérieuse sur les *antécédents quiniques* du malade, basée sur les déclarations de ce dernier et confirmée par la recherche de la quinine dans les urines (1), en tenant compte toutefois de la possi-

(1) NOTE. — Pour procéder à la recherche de la quinine dans les urines, il est indispensable de débarrasser aussi complètement que possible l'urine des albumines qu'elle contient. La meilleure manière de procéder à cette recherche serait celle-ci : On porte 100 centimètres cubes d'urine à l'ébullition pendant trois à quatre minutes et on ajoute 10 gouttes d'acide trichloracétique, on filtre et on évapore au bain-marie jusqu'à 20 centimètres cubes.

On ajoute alors 5 centimètres cubes d'ammoniaque et 20 centimètres cubes d'éther absolu. On agite cette liqueur et l'on décante l'éther dans un entonnoir à brôme.

Cet éther qui contient la quinine est agité avec de l'eau acidulée par l'acide sulfurique.

La partie aqueuse qui doit présenter une fluorescence bleuâtre, s'il y a de la quinine, est alors séparée de l'éther.

On caractérise, dans cette nouvelle liqueur, la quinine de la façon suivante : quelques gouttes de brôme et un peu d'ammoniaque donnent

bilité du fait signalé par MARCHOUX dans un cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique, à Dakar. Chez ce malade, les urines, examinées pendant la période d'hémoglobinurie, ne contenaient pas de quinine ; dès que les urines devinrent claires, les réactifs y décelèrent la présence de notables quantités du médicament. Le Dr LE MOAL n'a jamais observé la suppression complète de l'élimination de la quinine pendant l'érythrurie, mais il a observé dans plusieurs cas que l'élimination de la quinine, faible pendant l'accès hémoglobinurique, augmentait rapidement dès que les urines s'éclaircissaient.

Ce sont surtout les médecins allemands qui ont signalé le rôle nocif de la quinine. F. PLEHN reconnaît que, dans 56 % de ses cas, A. PLEHN, dans 87 % des cas qu'il a observés, l'absorption de quinine a précédé de quelques heures seulement l'accès d'hémoglobinurie ; pour DÆRING, le pourcentage monte à 97 %. On a voulu expliquer ce fait en supposant que la quinine allemande, par son mode défectueux de préparation, serait plus hémolysante que celle préparée dans les autres pays. Cette explication renferme peut-être une certaine part de vérité, mais cependant les cas d'érythrurie rapportés à la quinine sont fréquents dans bien d'autres pays que les colonies allemandes, notamment aux Antilles.

une coloration *vert émeraude*. Si, avant d'ajouter l'ammoniaque, on verse quelques gouttes de ferrocyanure de potassium, la liqueur obtenue est *rouge*. Cette recherche montre le passage rapide de la quinine dans les urines, déjà constaté par M. Kelsch, en Algérie. Il se fait au bout d'un temps variant entre dix à vingt minutes.

Le Dr LE MOAL, sur 41 cas qu'il a observés depuis 1901 n'en a noté aucun où l'action de la quinine pût être éliminée ; l'hémoglobinurie s'est déclarée dans ces 41 cas chez des sujets soumis à l'influence très récente de la quinine. Il résume, de plus, dans son article, une série de huit observations publiées par M. le Dr GOUZIEN (1), où est notée constamment la prise de doses de quinine immédiatement avant le début de l'hémoglobinurie ; il fait en outre remarquer que l'auteur n'est pas partisan de l'origine quinique.

Voici ces observations :

Observation I. — Sulf. de quinine, 0 gr. 75, à 9 heures du matin (première dose depuis deux mois) : *hémoglobinurie aussitôt après.*

Observation II. — Sulf. de quinine, 1 gramme, la nuit suivante, frisson : *à midi, urines noires.*

Observation III. — Dans la nuit, sulf. de quinine, 1 gramme : *urines noires peu après.*

Observation IV. — A eu plusieurs accès d'hémoglobinurie intermittente en trois jours : *la malade les attribue à l'emploi de la quinine.*

Observation V. — Le 29 juillet, trois petites doses de quinine ; le 30 juillet au matin, quinine, 0 gr. 50 : *à midi, urines noires.*

Observation VI. — Dans la matinée, une dose de quinine ; dans la soirée, *urines malaga.*

Observation VII. — A pris, le matin, une faible dose de quinine : dans la matinée, *urines brun acajou.*

Observation VIII. — A 3 heures du soir, injection de Bromhydr. de quinine, 0 gr. 25 : dans la soirée, *urines noires.*

(1) GOUZIEN, *Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales*, 1900.

Mais beaucoup d'adversaires de la théorie quinique n'admettent pas cette relation de cause à effet, car, disent-ils l'hémoglobinurie survient au cours d'une série d'accès fébriles traités quotidiennement par la quinine et à la suite de l'absorption d'une dose ordinaire de ce médicament, dose parfaitement supportée par le sujet les jours précédents ; ce serait donc plutôt l'insuffisance de la dose qu'il faudrait incriminer, cette dose insuffisante n'ayant pas pu juguler l'infection palustre.

Or, le Dr LE MOAL pense que l'hémoglobinurie survient, en général, dans des conditions toutes autres : *Elle débute presque toujours, non pas au cours d'un traitement régulier par des doses égales de quinine, mais à la suite de l'absorption, en une ou deux fois, d'une dose de quinine très sensiblement supérieure à celle que le malade a ingérée dans les jours qui précèdent.*

Le Dr LE MOAL n'a jamais constaté d'hémoglobinurie chez des sujets qui prenaient fréquemment et depuis longtemps de la quinine et traitaient d'une façon intensive et prolongée leurs accès palustres ; il ne l'a jamais observée non plus chez des sujets qui font un véritable abus de quinine en prenant chaque jour, pendant des mois consécutifs, des doses telles que un gramme. De même, REES (1) rapporte que dans la région du Niger, ceux qui, par mesure préventive, avaient pris le plus de quinine, échappèrent à la maladie. Ce fait que nous avons retrouvé dans beaucoup d'autres articles est capital au point de vue du traitement prophylactique de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

(1) REES, Discussion du rapport de Stalkartt : « Hæmoglobinuric fever and paludism », *British medical Journal*, 1899, p. 654.

Dans son très intéressant article auquel nous avons fait de larges emprunts, le Dr LE MOAL précise très nettement les antécédents quinquies des candidats à la bilieuse hémoglobinurique. Ceux-ci, nous l'avons vu, sont de vieux coloniaux pour la plupart des acclimatés et qui négligent leur quinine préventive. *On observe la fièvre bilieuse hémoglobinurique souvent chez des commerçants qui, réellement acclimatés à la suite de très longs séjours, jouissent ordinairement d'un excellent état de santé, et qui, précisément parce qu'ils n'éprouvent que des manifestations rares et atténuées du paludisme, n'ont recours à la quinine qu'exceptionnellement.*

De même pour les créoles qui sont très frappées par la maladie et qui sont hostiles à l'emploi régulier de la quinine ; de même pour les Syriens établis en Guinée qui ne traitent pas souvent leurs accès de fièvre par la quinine et qui sont très éprouvés par l'hémoglobinurie. D'autre part, si on relit attentivement les observations qui relatent soigneusement les antécédents quinquies, on voit que la fièvre bilieuse hémoglobinurique débute dans le cours d'une série d'accès de fièvre plus ou moins caractérisés, après l'ingestion d'une ou de deux doses du médicament, *les premières ou les plus fortes depuis plusieurs jours, en général depuis plusieurs semaines.* Le Dr LE MOAL fait d'ailleurs observer que ces *doses inusitées* de quinine peuvent être faibles en valeur absolue, mais elles sont plus fortes que celles que le sujet prenait habituellement.

Beaucoup de médecins coloniaux n'admettent pas le rôle nocif de la quinine ; par contre, cette conviction est très répandue parmi la population et les médecins créoles

des Antilles. Ceux-ci ont été bien mieux à même d'observer le rôle déterminant de la quinine dans la production de la fièvre hémoglobinurique, que les médecins coloniaux. Ils résident, en effet, toute leur vie dans la colonie et soignent les mêmes malades pendant de longues années, tandis que dans les colonies telles que Madagascar ou les établissements français de la Cité occidentale d'Afrique, malades et médecins sont de passage le plus souvent. Beaucoup de médecins coloniaux n'ont donc pas pu saisir sur le fait l'action nocive de la quinine. Aux Antilles, par contre, à la suite d'observations réitérées, on attribue à une action toxique de la quinine la plupart des cas de fièvre à urines noires.

On a opposé à la théorie quinique l'argument suivant : si l'hémoglobinurie a été amenée par la quinine, elle devrait réparaître après chaque dose de quinine administrée ultérieurement dans le cours de la maladie. Or, il n'en est rien. Quand les malades sont soumis à un traitement quinique même intensif pendant plusieurs jours, l'hémoglobinurie cesse après un premier accès ou après une ou deux rechutes. Mais ce n'est pas là, d'après le Dr LE MOAL, un argument suffisant pour démontrer que ce n'est pas la quinine qui a produit le premier accès hémoglobinurique. Des faits analogues ont été signalés en thérapeutique ou en médecine expérimentale. On peut citer les accidents d'intoxication légère, caractérisés par du coryza et de l'angine, qui se produisent après l'ingestion des premières doses d'iodure de potassium et qui disparaissent le plus souvent, malgré l'administration dans les jours suivants de la même dose du médicament.

On peut d'ailleurs admettre, avec le Dr MARCHOUX, l'explication suivante, à savoir que les altérations de l'organisme provoquées par le paludisme et nécessaires pour que l'action toxique de la quinine puisse se manifester, sont passagères, et que dans un grand nombre de cas, cette sensibilité à la quinine peut n'être que de quelques heures ; elle peut même être intermittente comme le sont les manifestations thermiques de la malaria. Cette dernière hypothèse, d'après le Dr LE MOAL, serait confirmée :

a) Par les cas où l'hémoglobinurie récidive au cours d'un traitement quinique régulier, une ou deux semaines après la première atteinte ;

b) Par l'existence de cas d'*hémoglobinurie intermittente*.

Ce dernier fait semble, à première vue, favorable à la théorie paludéenne de l'affection. Mais il est des cas où l'intermittence peut s'expliquer par l'emploi à heure fixe d'une dose de quinine destinée, dans l'esprit du médecin, à juguler un accès de fièvre paludéenne qui doit survenir à heure fixe.

Par exemple, l'observation suivante citée par le Dr LE MOAL.

Observation. — B. vient rendre visite à un ami à l'hôpital de Libreville ; on s'aperçoit qu'il a une forte fièvre. Séance tenante on lui fait une injection de 1 gr. 50 de chlorhydr. de quinine : hémoglobinurie quelques heures plus tard.

Le lendemain (deuxième jour), 1 gramme de chlorhydr. de quinine en injection : dans l'après-midi, fièvre et hémoglobinurie.

Le troisième jour, au matin, urines claires. Sulf. de quinine par voie buccale ; dans l'après-midi, fièvre et légère hémoglobinurie.

Le quatrième jour, sulf. de quinine, 0 gr. 75, par la bouche ; ni l'hémoglobinurie, ni la fièvre ne se reproduisent.

Il ne faudrait pas conclure, d'après le D^r LE MOAL, que la quinine n'ayant pas produit d'hémoglobinurie le quatrième jour, l'hémoglobinurie des trois premiers jours était sous la dépendance de la fièvre et indépendante de la quinine.

Le D^r LE MOAL a observé de plus des cas d'hémoglobinurie rémittentes après l'ingestion d'une seule dose de quinine. Il s'agissait d'hémoglobinurie extrêmement légère ; la quinine était encore présente dans les urines après la dernière atteinte, ce qui pourrait s'expliquer par une prédisposition à l'hémoglobinurie limitée à la durée des manifestations intermittentes du paludisme. A ce propos, le D^r LE MOAL écrit : *Il ne me paraît pas impossible que la prédisposition à l'hémoglobinurie quinique ne soit, dans certains cas, favorablement influencée, dans le cours même de l'infection, par une médication quinique intensive.*

D'après tout ce qui précède, il semble bien certain que souvent les paludéens chroniques, surtout ceux qui ont négligé de prendre régulièrement leur quinine préventive et qui ont souffert d'une série d'accès fébriles, même légers, soignés imparfaitement, peuvent présenter une sensibilité spéciale vis-à-vis de la quinine prise par hasard, même à dose faible, sensibilité qui se traduit chez eux par l'apparition de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Dans des conditions tout à fait analogues, la quinine produit chez certains sujets des accidents d'intoxication qui constituent l'hémoglobinurie quinique..

Nous n'avons pas encore découvert jusqu'ici, dans l'étiologie, la distribution géographique et les symptômes de ces deux affections de caractères différentiels bien nets. Trouverons-nous ces caractères différentiels dans l'existence d'une *idiosyncrasie permanente* à l'égard de la quinine? Non, car on a constaté que :

1^o La prédisposition à l'hémoglobinurie quinique était acquise ;

2^o Que cette prédisposition n'était pas définitive et pouvait disparaître, par exemple après un séjour prolongé dans un pays non paludéen ;

3^o Qu'il est des cas incontestables où cette prédisposition ne peut se manifester en dehors des périodes fébriles.

Les trouverons-nous dans la *possibilité de reproduire à volonté les urines noires*, à chaque nouvelle dose de quinine, dans l'hémoglobinurie quinique?

A cet argument, le Dr LE MOAL répond que l'on ne peut jamais être certain que chez ces malades on puisse reproduire indéfiniment l'hémoglobinurie, car, par ce fait même que le diagnostic a été porté, on cesse l'emploi du médicament. Peut-on les distinguer d'après leur *gravité relative* ?

Le Dr LE MOAL répond encore que du moment que l'on a diagnostiqué l'hémoglobinurie quinique d'après la répétition de ce symptôme sous l'influence du traitement, on cesse ce traitement et la maladie est bénigne, puisque la cause qui la produit est supprimée. Au contraire, toutes les fois que ce diagnostic n'aura pas été fait, on continuera le traitement cause du mal et la maladie sera grave. Voilà pourquoi la plupart des auteurs font de l'hémoglobinurie quinique un

accident bénin, puisque toutes celles qui sont graves sont méconnues et étiquetées fièvre bilieuse hémoglobinurique.

A ce propos, le Dr Raoul DUMAS (1) écrit : *C'est à tort, à mon avis, que M. Clarac, qui a observé un grand nombre de fièvres à urines noires au Sénégal, semble craindre que ceux qui ont à citer des cas d'hémoglobinurie quinique, ne mettent sur le compte de ce médicament tous les faits de fièvre bilieuse hémoglobinurique. A la vérité, pour les cas légers et maniables, la confusion est si facile à faire au début ; la fièvre bilieuse hémoglobinurique paraît être si notoirement d'origine paludéenne et comme telle précédée de l'absorption de sels quinquiques, que je me demande si l'erreur redoutée par M. Clarac a été si souvent commise et si réellement les médecins qui n'admettent pas l'hémoglobinurie quinique n'ont pas plutôt pris pour de la fièvre bilieuse hémoglobinurique vraie ce qui n'était, en somme, que de l'hémoglobinurie quinique.*

Un bon nombre de fièvres bilieuses hémoglobinuriques ne seraient ainsi que des formes cliniques de l'hémoglobinurie quinique ; cette dernière affection étant représentée par tous les cas qui ne prêtent pas à confusion et dans lesquels le diagnostic est possible grâce à la répétition de l'hémoglobinurie à chaque prise du médicament et à la disparition rapide du syndrome lorsque l'on en cesse l'administration.

Signalons, cependant, que le Dr Raoul DUMAS a indiqué un caractère différentiel entre les deux affections qui per-

(1) Raoul DUMAS, Note sur une observation d'urines noires déterminées par la quinine, *Archiv. de Médecine navales*, 1897, 67, p. 292.

mettrait d'en faire le diagnostic si ce caractère était reconnu constant.

Dans l'hémoglobinurie quinique, il y aurait dissolution de l'hémoglobine des globules dans le sang, sans que ces globules soient altérés dans leur forme ni diminués de nombre. Ce fait contraste avec la diminution souvent très considérable du nombre des globules que l'on constate à chaque accès hémoglobinurique paludéen.

Ce caractère différentiel très intéressant mériterait de nouvelles recherches permettant d'en vérifier la constance.

Comment doit-on envisager l'hémoglobinurie quinique par rapport à la fièvre bilieuse hémoglobinurique?

Comme un syndrome à part, bénin et rare, suivant la théorie de CLARAC.

Comme un syndrome fréquent, auquel doivent se rattacher un grand nombre de cas de fièvres hémoglobinuriques dites paludéennes, suivant la conception de LE MOAL.

Les deux théories restent en présence et ce travail n'a pas la prétention de les départager.

Toutefois, il semble bien prouvé que, très souvent, la quinine doit être mise en cause dans la production de la fièvre hémoglobinurique.

Signalons, enfin, pour terminer ce chapitre, l'opinion du Pr FONTOYNONT (1) : *Les impaludés de longue date, jeunes ou vieux, femmes ou enfants, ne prenant pas de quinine préventive, ayant un teint jaune et blafard, étant presque continuellement sous l'effet d'un léger état fébrile ou d'une fatigue extrême,*

(1) FONTOYNONT, La fièvre bilieuse hémoglobinurique à Tananarive, *Presse médicale*, 9 sept. 1908.

sont des candidats à la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Ce sont des malades sur le point d'avoir une crise que je qualifierais de naturelle. Ils la provoquent un peu plus tôt par une absorption même minime de quinine, mais ils ne la créent pas.

Causes occasionnelles

Dans l'étiologie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, il faut tenir compte de toute une série d'autres conditions agissant soit comme le paludisme, en préparant le terrain, soit comme la quinine, en déterminant dans certains cas l'apparition de la maladie.

Ce sont ces conditions étiologiques que nous allons étudier maintenant.

Tout d'abord, le *Terrain*.

CARDAMATIS (1) pense que l'*arthritisme* favorise grandement l'éclosion de la maladie par les troubles de la nutrition qu'il provoque.

La *syphilis* également doit être signalée parmi les causes favorisantes ; remarquons qu'elle est la principale cause de l'hémoglobinurie paroxystique.

L'*alcoolisme*, si fatal aux colonies, ne doit pas être passé sous silence ; il est un des principaux facteurs de débilitation de l'organisme aux pays chauds, par les troubles dyspeptiques qu'il engendre et par les lésions viscérales qu'il cause. L'*alcoolisme* est un des éléments les plus importants de la mauvaise hygiène coloniale : il s'ensuit que l'alcoo-

(1) CARDAMATIS, *Grèce médicale*, avril 1900.

lique est, au premier chef, un prédisposé à la fièvre à urines noires.

Mais, plus importantes encore que les tares individuelles, qui ne s'appliquent qu'à des cas particuliers, sont les tares organiques communes à un grand nombre de coloniaux et créées de toutes pièces par le climat tropical, la mauvaise hygiène, les fatigues de toutes sortes, etc.

C'est là la théorie de FIRKET (1), qui nous semble renfermer une grande part de vérité.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique apparaît, en effet, fréquemment chez des rapatriés, comme récidive, ou même comme première manifestation : *Ce fait montre que l'accès hémoglobinurique ne reconnaît pas comme cause suffisante une infection exogène, spécifique, précédant immédiatement l'accès. Mais que, dans la production des accidents, intervient au moins un facteur nécessaire, qui peut se conserver chez l'individu et que le voyageur peut rapporter des pays chauds.*

FIRKET.

FIRKET ne pense pas que ce facteur étiologique soit un parasite, ayant, comme celui de la syphilis et de la malaria, des périodes de vie latente. Pour lui, c'est bien plutôt *une modalité particulière du terrain organique*. C'est ce terrain vicié que le voyageur rapporte avec lui dans les contrées froides et qui causera l'accès hémoglobinurique sous l'influence de causes déterminantes banales.

Avant tout, cette prédisposition de l'individu est consta-

(1) FIRKET : 1^o De la nature des fièvres hématuriques des pays chauds, *Bulletin de l'Académie de Médecine de Belgique*, 1900, p. 462.

— 2. *Congrès de Médecine* de 1900.

tuée par l'impaludation chronique ; le paludisme ayant créé dans l'organisme *une altération permanente qui devient un élément essentiel dans la production des accidents*. Aussi FIRKET pense que, de même que l'hémoglobinurie d'Europe se rattache souvent à la syphilis et rentre dans le cadre des *affections parasyphilitiques* de FOURNIER, de même l'hémoglobinurie tropicale, survenant en dehors d'une infection paludéenne aiguë, est un *accident parapaludéen*.

A ce fond commun, apporté par le paludisme, s'ajoute un fait constant : c'est la détérioration de l'organisme causée par le climat et les mauvaises habitudes hygiéniques. Aussi l'hémoglobinurie est-elle d'autant plus fréquente et plus grave que les colons sont moins protégés par l'hygiène et le confort. C'est une maladie des pays neufs et sauvages. Nous avons vu déjà que c'est ainsi que FIRKET explique l'immunité, en apparence si curieuse, à l'égard de cette maladie, de l'Inde et de l'Algérie, malgré la fréquence du paludisme dans ces colonies.

Nous ne l'observons pas dans l'Inde et à Java, où les Administrations anglaises et hollandaises ont créé pour les Européens des conditions supérieures de confort, rendu possible la vie de famille, tandis qu'elle sévit tout particulièrement en Afrique, où la colonisation, qui s'étend encore et s'organise à peine, a multiplié en pays sauvage et paludéen les postes de célibataires, les envois de conserves, etc. FIRKET.

Si la fièvre bilieuse hémoglobinurique augmente en Afrique, c'est parce que la concurrence commerciale devient plus grande et que les colons ne peuvent plus, comme autrefois, rester sur la côte, mais qu'ils sont forcés, au prix de fatigues plus grandes, de pénétrer dans l'Hinterland. C'est

aussi à cause des mauvaises qualités physiques et morales des colons venus en Afrique, non par prédisposition corporelle, mais chassés d'Europe par l'âpreté de la lutte pour la vie. FIRKET fait jouer également dans la production de la fièvre bilieuse hémoglobinurique un rôle capital, aux intoxications alimentaires dues à la mauvaise qualité de la nourriture et à l'abus des conserves et des épices si fréquent aux colonies. Toutes ces intoxications alimentaires portent leur principal effet sur la glande hépatique, la congestionnent et l'irritent peu à peu, amenant ainsi le *foie tropical*, les troubles digestifs répétés, la gastro-entérite. *Survienne une « fête », une fatigue ou une poussée de gastro-entérite avec fermentations anormales et le foie, déjà malade, sera incapable de neutraliser les poisons gastro-intestinaux. Ceux-ci passeront dans la grande circulation et voilà l'intoxication générale constituée...*

... Beaucoup de fièvres bilieuses hémoglobinuriques prendront place à côté de nos ictères graves parmi les auto-intoxications. FIRKET.

Nous avons signalé, à la fin du chapitre précédent, l'opinion du P^r FONTOYNONT ; il est intéressant de rapprocher le tableau qu'il fait du candidat à la fièvre bilieuse hémoglobinurique des descriptions de FIRKET et de TREILLE. Le D^r TREILLE (1), en effet, adopte une opinion semblable. Pour lui, la fièvre bilieuse hémoglobinurique frappe de préférence l'Européen fatigué, dont les fonctions digestives sont laborieuses, qui est surmené et qui boit régulièrement

(1) TREILLE, Les conditions sanitaires de l'Afrique intertropicale, *Revue des Sciences pures et appliquées*, p. 810, 15 nov. 1894.

de l'alcool. Ces sujets ont à répétition des embarras gastriques plus ou moins fébriles, lesquels leur paraissent être de la fièvre intermittente et qu'ils traitent par une médication quinique abusive. C'est une maladie qui atteint surtout les isolés, dans les postes de l'intérieur qui se font médecins d'eux-mêmes.

Contrairement à l'opinion du Dr LE MOAL, le Dr TREILLE incrimine l'abus de la quinine, *attendu qu'il n'est pas possible d'absorber impunément ce spécifique dans les climats où l'élimination rénale est insuffisante, très souvent même altérée par des lésions anatomiques, comme le montre l'état des reins dans toutes les autopsies pratiquées dans les pays chauds, à la suite des états cachectiques chroniques ou même simplement aigus.*

Sur ce terrain ainsi préparé vont agir les causes occasionnelles. *Celles-ci peuvent être différentes, elles n'ont rien de spécifique ; elles semblent hors de proportion avec les effets qu'elles produisent et elles ne suffiraient pas à les produire si elles agissaient sur un organisme intact.* FIRKET.

FIRKET range parmi les causes déterminantes tous les excès, surtout alimentaires, les « fêtes » qui font passer à l'état aigu l'auto-intoxication chronique de l'acclimaté.

Une des causes occasionnelles les plus importantes est constituée par *l'action du froid*, ou plutôt du *refroidissement*, d'autant plus que, dans les pays chauds, l'organisme y devient très sensible.

C'est CORRE qui a surtout mis en relief l'action du froid dans la production de l'hémoglobinurie. Il citait à l'appui de sa théorie ce fait que le froid est le principal facteur étio-

logique de l'hémoglobinurie paroxystique. Dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, son influence est également très importante et les preuves en abondent.

Nous avons vu que la fièvre hémoglobinurique éclatait le plus souvent à la saison fraîche, au moment où les tornades sont fréquentes et produisent des écarts brusques de température.

PINARD et BOYÉ (1) affirment que l'on trouve l'influence du froid dans presque tous les cas.

D'après DRYEPONDT (2), les deux tiers au moins des accès de bilieuse hémoglobinurique observés au Congo ont pour cause occasionnelle un brusque refroidissement du corps, et il a fallu abandonner, à cause de la fréquence des cas d'hémoglobinurie, certains postes qui avaient été installés sur des hauteurs de 500 à 700 mètres, balayées par les vents.

Enfin, la bilieuse hémoglobinurique est commune chez les palustres qui sont envoyés dans les sanatoria trop élevés, ou qui retournent en Europe pendant la saison froide. Toutes les causes pouvant mettre l'organisme momentanément en état de moindre résistance pourront également amener la production de l'érythrurie.

Très souvent, ce seront des fatigues, une marche au soleil, un surmenage quelconque.

L'organisme de ces candidats à la fièvre bilieuse est en équilibre instable et la moindre cause occasionnelle pourra,

(1) PINARD et BOYÉ, Géographie médicale de la Guinée française, *Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales*, 1904, p. 493.

(2) DRYEPONDT, *Congrès de Médecine de 1900*.

chez eux, amener l'apparition du syndrome hémoglobinurique.

Conclusion

Lorsque nous passons en revue les diverses théories que nous avons exposées dans les chapitres précédents, un fait nous frappe.

Beaucoup d'auteurs, selon nous, ont eu le tort de vouloir attribuer une cause unique à la fièvre bilieuse hémoglobinurique. C'est ainsi que, parce que cette maladie a pu se voir quelquefois chez des individus indemnes de paludisme, parce qu'on l'a observée chez des sujets qui n'avaient pas pris de quinine, certains auteurs repoussent complètement les origines quinique ou paludéenne et invoquent une cause nouvelle expliquant tous les cas, un agent spécifique encore à trouver.

D'autres ne veulent voir que l'étiologie palustre, d'autres que l'étiologie quinique. Or, il ne nous semble pas prouvé que la fièvre bilieuse hémoglobinurique puisse être considérée comme une entité morbide distincte. C'est un *syndrome* pouvant apparaître à la suite de causes les plus diverses.

En Europe, n'avons-nous pas l'hémoglobinurie paroxysmique à frigore, relevant de la syphilis? N'a-t-on pas pu provoquer des hémoglobinuries expérimentales chez le lapin, par la simple ligature du canal cholédoque (AFANASSIEW), par l'injection d'alcool dans une veine mésentérique?

Les poisons du foie comme le phosphore, l'arsenic, ne sont-ils pas capables de provoquer quelquefois l'hémoglobinurie? D'autres poisons, tels que les nitrites, l'acide pyrogallique l'hydrogène sulfuré peuvent amener également un symptôme analogue. Nous avons vu que l'on avait signalé de véritables fièvres bilieuses hémoglobinuriques concomitantes, avec la douve du foie, d'autres causées par une intoxication par les fèves. Chez les ruminants, l'hémoglobinurie est sous la dépendance du parasite de BABÈS.

Le nombre des réactions possibles de l'organisme est limité, et il peut se comporter d'une manière identique vis-à-vis des causes les plus diverses qui l'attaquent.

Dès lors, est-il vraiment logique, en l'absence de toute preuve bactériologique, de vouloir attribuer à l'hémoglobinurie tropicale une cause unique, d'en faire une maladie spécifique? Cette affection nous paraît bien plutôt devoir être considérée comme un accident provenant de causes multiples, pouvant survenir dans toutes les anémies tropicales, dysenterie, etc.

Le Dr GOUZIEN (1) a vu cette maladie survenir, au Dahomey, chez deux religieuses, l'une à la suite de crises violentes de coliques sèches, l'autre au cours d'une dysenterie grave ayant amené un état cachectique avancé.

Dans l'immense majorité des cas, ce syndrome nous semble éclater sous l'influence du paludisme, cause première, du froid ou d'une dose intempestive de quinine, causes secondes.

On doit observer des fièvres bilieuses hémoglobinuriques

(1) GOUZIEN, *Congrès de Médecine de 1900.*

franchement paludéennes, d'autre part, des hémoglobinuries nettement quinquies.

Mais, entre ces deux types cliniques bien tranchés, doit se placer toute une série de cas intermédiaires.

HANS ZIEMANN, au Congrès de Médecine de 1900, a soutenu cette opinion.

Pour lui, l'hémoglobinurie tropicale peut éclater :

1° Par un simple nouvel accès malarien, sans l'administration de quinine.

Les cas avérés de l'espèce étant fort rares ;

2° Par un nouvel accès malarien et l'administration simultanée de quinine.

Les doses éventuelles de quinine nécessaires pour déterminer, avec le concours de la malaria, l'accès hémoglobinurique variant suivant le temps et la disposition du sujet, souvent dans des limites étendues. Ces cas existent en grande majorité au Cameroun ;

3° Par la quinine seule chez des prédisposés antérieurement éprouvés par la Malaria, mais chez lesquels on ne trouve point à la date actuelle de parasites dans le sang périphérique.

Ce sont les cas décrits par TOMMASELLI comme relevant de l'intoxication quinique ;

4° Sans quinine, chez des prédisposés et qui, après avoir eu un premier accès hémoglobinurique, peuvent en contracter de nouveaux sans avoir absorbé de quinine et sans que les parasites de la malaria se soient montrés dans le sang périphérique.

A cette catégorie, qui ne comprend que des cas fort rares, appartient le cas célèbre de MURRI :

Je n'établis aucune distinction entre l'hémoglobinurie dite

quinique et l'hémoglobinurie malarienne. La distinction clinique entre ces deux formes n'existe guère, en effet. Je n'envisage donc, ici, que « la fièvre hémoglobinurique » et le simple schéma que je viens de présenter renferme toutes les conditions dans lesquelles peut prendre naissance cette affection. HANS ZIEMANN.

CHAPITRE III

PATHOGÉNIE

La pathogénie des accidents bilieux hémoglobinuriques est encore très obscure et, là encore, nous allons trouver un grand désaccord entre les auteurs qui se sont occupés de cette question.

La doctrine qui compte, à l'heure actuelle, le plus de partisans est celle de l'*hémoglobinhémie* ou dissolution de l'hémoglobine dans le plasma sanguin. Cette théorie a surtout été étudiée à propos de l'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*. Ce sont LICHTHEIM et MURRI qui ont démontré que la dissolution des globules se faisait dans le sang. Pour expliquer cette dissolution de l'hémoglobine, MURRI admet un état de faiblesse des globules puisant sa cause dans une modification indéterminée des organes hématopoiétiques. Cette modification rend les globules moins résistants aux causes dissolvantes qui, dans l'hémoglobinurie *a frigore*, sont l'action de l'anhydride carbonique et l'impression de froid. A l'appui de cette théorie, on cite l'expérience d'EHRlich, qui, chez un malade ayant présenté des accès hémoglobinuriques, provoque le *laquage* local du sang, en liant un doigt à sa base et en l'immergeant dans l'eau froide. Toutefois, disons tout de suite que HAYEM n'a pas pu reproduire cette

expérience dans tous les cas et qu'il admet plutôt un processus différent : celui de l'hémorragie rénale.

L'expérience d'EHRlich, que l'on a pu répéter un certain nombre de fois dans la fièvre bilieuse hémoglobininurique, prouve qu'il y a, dans ces cas, une grande fragilité des globules à l'égard des causes de destruction.

Ce fut CORRE qui appliqua le premier la théorie de l'hémoglobinhémie à la fièvre bilieuse hémoglobininurique ; depuis, CALMETTE et la plupart des auteurs ont admis ce processus.

Quant au mécanisme même de la dissolution globulaire, il a suscité un grand nombre d'explications.

CHAUFFARD (1) fait jouer un rôle primordial au système nerveux dans la production de l'hémoglobinhémie. Il y a d'abord une imprégnation profonde du sujet par une infection : syphilis (hémoglobininurie paroxystique), paludisme (hémoglobininurie tropicale); ensuite, un réflexe spécial, causé par le froid, et aboutissant à une viciation complexe et temporaire du plasma sanguin et des hématies.

D'autres auteurs pensent qu'il s'agit plus probablement là d'une destruction directe des globules par un produit chimique ou par un organisme vivant (LE RAY) (2). Pour cet auteur, dans la fièvre bilieuse hémoglobininurique, la cause suffisante de l'hémoglobinhémie réside dans l'envahissement brusque des hématies par un grand nombre d'hématozoaires, amenant la destruction en masse de ces hématies.

(1) CHAUFFARD, *Société médicale des Hôpitaux*, 14 juin 1895.

(2) LE RAY, Contribution à l'étude de la fièvre bilieuse hémoglobininurique observée aux pays chauds, *Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales*, 1901.

L'hémoglobinurie... est un accident amené par des faits qui aboutissent à cette coïncidence qu'un grand nombre d'hématozoaires parviennent en même temps au stade de sporulation et inondent brusquement le plasma sanguin de l'hémoglobine provenant des globules détruits. LE RAY.

Toutefois, d'après TROUSSAINT (1), cette effraction globulaire mécanique due à la pénétration des amibes dans les cellules rouges ne peut guère expliquer l'hémoglobinhémie, car cette effraction existe dans tous les accès paludéens intenses, dans lesquels on n'observe pas d'hémoglobinurie. Il faut autre chose, tenant au sérum, probablement un état d'hypotonie de ce dernier. L'explication de LE RAY ferait entrer la fièvre bilieuse hémoglobinurique dans les formes intenses du paludisme et nous avons vu que, dans la grande majorité des cas, il ne semble pas qu'il en soit ainsi. D'ailleurs, d'après VAQUEZ et MARCANO, la perte en hémoglobine au cours d'un accès hémoglobinurique est de beaucoup supérieure à celle qui résulterait de la destruction globulaire, ce qui implique, de la part des hématies, une cession de leur hémoglobine indépendante de celle produite par l'action mécanique du parasite. (Nous avons vu que c'était sans doute là le mécanisme de l'hémoglobinurie quinique, puisque, dans cette dernière, on trouve une hémoglobinurie sans diminution du nombre des globules. Raoul DUMAS.)

De même, si on veut chercher la cause de l'hémolyse dans l'action de la toxine palustre, on n'explique pas comment

(1) TROUSSAINT, Fièvre bilieuse hémoglobinurique chez le Palustre, *Presse médicale*, 1901, p. 237.

il se fait que l'on n'observe pas d'hémoglobinurie dans tous les accès paludéens aigus.

L'hémocytolyse est-elle causée par la présence dans le sang de sérums hémolytiques?

D'après LAVERAN (1), le sérum des malades atteints de fièvre bilieuse hémaglobinurique ou d'autres formes du paludisme, n'a pas de pouvoir antolytique ni isolytique sur les hématies. L'extrait aqueux de sangs palustre est assez fréquemment antolytique, mais l'hémolysine de cet extrait n'est pas spécifique. L'extrait aqueux du sang de malades non paludéens peut présenter les mêmes propriétés. Enfin, VINCENT et DOPTER n'ont pas pu mettre en évidence dans le sérum des paludéens atteints d'hémoglobinurie le manque d'anti-sensibilisatrice qui, d'après WIDAL et ROSTAINE, caractérise le sérum des sujets atteints d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*.

Pour expliquer l'hémocytolyse, on a invoqué encore diverses modifications chimiques du sang des malades.

Dans la méthémoglobinurie quinique, CARREAU a remarqué que le sang perd son alcalinité. Il a pensé qu'il suffisait de l'alcaliniser fortement pour s'opposer à l'hémolyse. Il serait ainsi arrivé, chez des sujets prédisposés, à administrer concurremment à la quinine d'assez fortes doses de bicarbonate de soude (10 grammes) sans provoquer l'attaque de méthémoglobinurie.

Une des théories les plus récentes est celle de LE DANTEC, qui invoque la *déminéralisation* du plasma sanguin comme

(1) LAVERAN, Traité du paludisme.

cause de la dissolution globulaire. Cette conception est toute théorique et n'a pas été vérifiée, mais elle a donné lieu à une méthode de traitement par le sérum hypertonique, méthode qui semble avoir donné quelques succès à ceux qui l'ont employée.

TROUSSAINT (1) a proposé une variante de la théorie précédente. Il l'expose ainsi : D'après NOLF, les substances hémolytiques se divisent en deux catégories distinctes :

a) Celles qui agissent sur les hématies à la manière de l'urée ;

b) Celles qui agissent à la façon du chlorure d'ammonium.

Les représentants du premier groupe ont une action caractéristique ; leurs solutions exercent sur le sang une action identique à celle d'un même volume d'eau distillée. Il suffit, pour les neutraliser complètement, de leur ajouter la dose isotonique d'une substance non pénétrante pour la paroi globulaire, le chlorure de sodium par exemple. Ce qui revient à dire que leur présence dans le sang *équivaut à une déminéralisation du plasma*. Les expériences de NOLF démontrent que l'hémolyse se produit de façon identique dans les solutions d'urée et dans l'eau distillée.

L'action globulolytique des substances du groupe b est étudiée par le même auteur, qui insiste sur la grande puissance hémolytique de la bile, dont l'effet serait un peu plus intense dans une émulsion sucrée qu'en milieu alcalin. L'accumulation accidentelle d'urée et de bile dans le sang équivaut donc à une déminéralisation du plasma, qu'elle

(1) TROUSSAINT, *Presse médicale*, 1901, p. 237.

rend hypotonique. L'issue de l'hémoglobine hors des érythrocytes en est la conséquence et l'hémoglobinurie se trouve constituée.

Or, d'après TROUSSAINT, toutes ces conditions se trouveraient réalisées chez les paludéens en imminence de bilieuse hémoglobinurique. Le point de départ du syndrome serait dans le trouble des fonctions hépatiques du paludéen chronique. Dans cette théorie, nous trouvons, en effet, la confirmation de ce que nous avait fait voir l'étiologie, à savoir : l'immunité du néo-paludique et du cachectique palustre. D'une part, le néo-palustre n'a pas eu le temps de se constituer un passé pathologique suffisant à réaliser l'altération nécessaire de la glande hépatique. Le cachectique palustre, alcooliqué souvent, a un foie dégénéré, atteint d'hyperplasie fibreuse, etc. Mais, si on examine le *foie moyen* du paludéen chronique, on trouve un organe hypertrophié, hypersecrétant, qui fait de la bile, du sucre, de l'urée, etc., en quantité plus considérable qu'à l'état normal.

TROUSSAINT pense, en se basant sur des expériences récentes, que l'excrétion de l'urée est supérieure chez le paludéen chronique à ce qu'elle est chez les individus normaux. L'hypersecrétion biliaire est suffisamment démontrée par les vomissements et l'ictère. Quant à l'hyperglycémie, elle semble résulter de la suractivité fonctionnelle du foie ; elle peut d'ailleurs se traduire par une glycosurie passagère.

Et TROUSSAINT explique de la façon suivante la pathogénie des accidents bilieux hémoglobinuriques.

La suractivité hépatique n'apporte pas de troubles immédiats dans l'organisme tant que les voies d'élimination

restent largement ouvertes. Mais que, sous l'influence du froid, de fatigues, d'excès, etc., les émonctoires deviennent momentanément insuffisants, l'urée, la bile, le sucre, vont s'accumuler dans le sang, réalisant les conditions nécessaires à l'hémolyse, favorisée elle-même par l'effraction globulaire due au parasite de la malaria, mobilisé lui aussi par les mêmes causes occasionnelles qui ont produit l'insuffisance des émonctoires.

L'accès palustre éclate, accompagné d'hémoglobinurie, car l'action hémolytique due à la déminéralisation sanguine d'une part, à l'hématozoaire de l'autre, est encore accrue par le pouvoir globulicide de la bile sécrétée en surabondance avant et au moment de l'accès.

PONFICK (1883), STADELMANN, AFANASSIEW ont étudié expérimentalement les conséquences pour l'organisme de l'action déglobulisante de certains poisons. PONFICK a montré que les globules rouges se détruisent, soit par fragmentation, soit par dissolution dans le sérum, soit simultanément par ces deux processus. La moelle des os et la rate (PONFICK) retiennent les stromas globulaires pour les réduire et les faire ultérieurement disparaître. Quant à l'hémoglobine dissoute dans le plasma, il faut qu'elle atteigne *le sixième* de la masse totale pour se traduire par une hémoglobinurie. Une telle quantité d'hémoglobine dissoute donne un plasma franchement *laqué*, couleur *rouge cerise*. Tant que le taux de l'hémoglobine dissoute est inférieur à un sixième de la masse totale, le foie suffit à la tâche et utilise cette substance. Il en résulte une polycholie intense qui se manifeste par des vomissements

bilieux, de la diarrhée, de l'ictère. Si l'hémolyse devient plus intense, le foie ne suffit plus, avec la rate et la moelle osseuse à débarrasser l'organisme du matériel de déchet qui l'encombre. Le rein fonctionne alors comme un organe vicariant. L'hémoglobine passe dans les urines et l'hémoglobinurie est constituée.

Mais le filtre rénal est bientôt encombré par ce passage de matériaux anormaux. Il en résulte une oligurie proportionnelle au degré de concentration de la solution d'hémoglobine. Le foie redouble d'efforts pour suppléer à l'insuffisance rénale et secrète des flots de bile pour éliminer l'hémoglobine des globules détruits, et les symptômes bilieux s'accroissent encore. Une fièvre continue, de nature septique, survient alors ; elle est due à la rétention des déchets et des matières toxiques qui devraient être éliminés par les urines : *l'hémoglobinurie n'est au début qu'un symptôme, par ses conséquences, elle engendre plus tard une maladie.* LE RAY.

Voilà donc une façon d'envisager la succession des phénomènes diamétralement opposée à la théorie précédente, puisque dans cette théorie les phénomènes bilieux étaient une des causes de l'hémoglobinhémie, tandis que dans la théorie de POFICK adoptée par la plupart des auteurs ils en sont la conséquence.

En réalité, ces deux processus ne sont pas opposés l'un à l'autre, car entre la dissolution globulaire et la polycholie, il doit y avoir « échange de mauvais procédés », chacun des deux phénomènes tendant à exagérer l'autre.

Nous ne ferons que mentionner ici les diverses opinions que l'on a émises au sujet de la nature de l'ictère. Ce sont là des considérations beaucoup trop théoriques et sans portée pratique immédiate. Deux théories au sujet de la pathogénie de l'ictère sont ici en présence.

Pour les partisans de l'*ictère hématique* (CALMETTE), le foie est impuissant à transformer en matière colorante biliaire toute l'hémoglobine mise en liberté par la destruction globulaire. Une partie de cette hémoglobine diffuse dans les tissus, y subissant localement des modifications chromogènes diverses et les colorant en jaune

Pour les partisans de l'*ictère biliaire*, il y aurait transformation par le foie de la plus grande partie de l'hémoglobine dissoute, en pigment biliaire. Cette hypersécrétion biliaire se traduit par des décharges intestinales et des vomissements bilieux, mais de plus, il y aurait stase biliaire comme dans tous les cas de polycholie. Une partie de cette bile est résorbée et passe dans la circulation pour se fixer dans les tissus et leur donner leur teinte ictérique. Ce serait donc un *ictère biliaire* que l'on rencontrerait dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique. L'existence même de l'ictère hématique a été fortement contestée, mais il semble aujourd'hui que l'ictère puisse être dans certains cas d'origine hémolytique ; cette question a été récemment soulevée par SACQUÉPÉE.

En face de la théorie de l'hémoglobinhémie, généralement admise, se dresse une autre théorie entièrement différente ; celle de l'*hémorragie rénale*.

Cette théorie a été soutenue par Albert ROBIN et HAYEM.

Le Dr BERTHIER (1) s'en est fait le défenseur. Pour lui, il n'y a pas d'hémoglobinhémie, tout se passe au niveau du rein congestionné.

Voici quels sont ses arguments :

1^o L'hémoglobininurie se produit dès le début de l'accès fébrile. Pendant le frisson, le malade est pris de douleurs lombaires et d'envie impérieuse d'uriner et il urine rouge ; parfois même l'hémoglobininurie précède le frisson. Or, à ce moment, la destruction globulaire doit être relativement minime. L'hémoglobininurie, si elle était précédée de dissolution globulaire dans le plasma, devrait, semble-t-il, se produire à l'acmé de la période fébrile, alors que la matière colorante en dissolution a atteint un taux suffisant. Au contraire, l'apparition précoce de l'hémoglobininurie s'explique facilement par des perturbations vaso-motrices provoquant la congestion rénale. Ces troubles vaso-moteurs sont, en effet, les premiers en date dans la succession des phénomènes. Au moment où le frisson survient, il y a déjà de l'hyperthermie et les viscères sont déjà le siège de congestions.

L'auteur fait remarquer l'influence déterminante du froid, presque constamment notée, qui agit par vaso-contriction périphérique et congestions des organes internes *Au moment où éclatent sous l'influence du froid les violentes perturbations vaso-motrices qui se traduisent par le rétrécissement des artères périphériques, le sang se porte en abondance dans les organes internes et en particulier dans le parenchyme rénal (HAYEM).*

(1) BERTHIER, *Archives de Médecine expérimentale*, 1896, n^o 5, p. 628. « Pathogénie et traitement de l'hémoglobininurie paludéenne ».

2° Si l'hémoglobininurie paludéenne est consécutive à l'hémoglobinhémie, le sérum doit être *laqué, rouge cerise*, comme cela a lieu d'après les expériences de PONFICK dans l'hémoglobininurie expérimentale. *Malgré que cette recherche soit facile et capitale en l'espèce pour le diagnostic, je n'ai trouvé dans la littérature médicale aucune observation d'hémoglobininurie paludéenne où cette constatation ait été faite, ce qui n'empêche pas les auteurs d'admettre à priori l'hémoglobinhémie* (BERTHER.

Le Dr LE MOAL (1) a fait l'examen du sérum dans quatre cas d'hémoglobininurie : trois fois le sérum était normal, non laqué. Une fois, dans un cas d'hémoglobininurie grave d'emblée, il observa l'irrtractibilité complète du caillot qui, quatorze heures après la prise de sang, n'avait pas transsudé. Par centrifugation, il obtint un sérum nettement laqué. Chez ce même malade, le sérum, examiné quelques heures avant la mort, transsudait normalement et ne contenait pas d'hémoglobine en quantité appréciable.

HYMANS VAN DER BERGH (2) a reconnu que le sérum d'un malade qu'il a examiné, sans être coloré en rouge, montrait dans le spectre les deux lignes caractéristiques de l'oxyhémoglobine, mais la quantité d'hémoglobine contenue dans le sérum était si minime qu'elle ne suffisait pas à expliquer l'hémoglobininurie. Le sérum avait cependant une coloration verte, coloration due sans doute à une substance

(1) LE MOAL, Note sur l'état du sang et des urines dans l'hémogl. des paludéens, *Annales d'Hyg. et de Médecine coloniales*, 1907, p. 277.

(1) HYMANS-VAN DER BERGH, Analyse dans le *Caducée*, 1904, p. 214.

dérivée de l'hémoglobine mais encore inconnue, ce qui indiquait un certain degré d'hémolyse. Par contre, HAYEM (1), pense que, quel que soit le soin avec lequel le sérum ait été préparé, on trouve toujours à l'examen spectroscopique une certaine quantité d'hémoglobine dissoute, ces traces d'hémoglobine existant à l'état normal dans le sérum ou ayant été mises en liberté pendant la coagulation du sang et la séparation du sérum, de sorte que l'on ne peut en tirer aucune conclusion en faveur de l'hémoglobinhémie.

Le Dr BOISSON (2) a reconnu que le sérum obtenu par la soustraction de sang à l'aide d'une ventouse scarifiée (3), appliquée au moment du maximum d'intensité des accès,

(1) HAYEM, Du sang et de ses altérations anatomiques, p. 391.

(2) BOISSON, La fièvre paludéenne bilieuse hémoglobinurique, *Revue de Médecine*, 1896, n° 5.

(3) NOTE. — D'après Hayem, ce serait là un moyen défectueux pour obtenir du sérum ; le sang, en effet, est agité, se coagule de manière successive. De plus, il y a toujours à l'intérieur de la ventouse une certaine quantité de vapeur d'eau qui amène un certain degré de dissolution des globules rouges, aussi le sérum obtenu par ce procédé est-il toujours teinté par l'oxyhémoglobine. Il vaut mieux faire une piqûre avec un instrument stérile au bout du doigt, bien séché préalablement à l'alcool. On laisse tomber le sang goutte à goutte dans une éprouvette sans en toucher les parois. En deux à quinze minutes, on obtient dans de bonnes conditions une quantité de sang suffisante pour les examens du sérum (HAYEM, Leçons sur les maladies du sang, p. 67.)

était de coloration ambrée foncée. L'examen spectroscopique y décelait la présence de l'oxyhémoglobine, de l'hématine et de l'urobiline.

Beaucoup d'auteurs, partisans de l'hémoglobinhémie n'ont pas pu faire l'examen du sérum ; de semblables observations sont nombreuses.

Le Dr BERTHIER, chez deux malades, et à chacun de leurs accès, a fait appliquer des ventouses scarifiées sur la région lombaire. Quelques-unes de ces ventouses contenaient une petite quantité de sérum artificiel pour éviter une altération du sang. Les ventouses chargées de sang étaient conservées dans un local froid, à l'abri de la poussière et des secousses. Pour chacune des recherches faites, le caillot rouge baignait dans un sérum de teinte jaune, d'apparence absolument normale. Ce sérum ressemblait à celui d'une saignée faite en même temps sur un autre malade non paludéen. A l'examen spectroscopique, le sérum d'un des sujets en expérience présentait un spectre de l'oxyhémoglobine d'intensité égale à celui du sérum de la saignée générale, la recherche étant faite avec la même épaisseur de liquide.

Dans aucune observation on ne voit que le sérum est laqué, rouge cerise, comme dans l'hémoglobinurie expérimentale. Quelquefois, on trouve une certaine quantité d'hémoglobine dissoute, mais en proportion trop faible pour expliquer l'hémoglobinurie.

Le Dr LE MOAL rappelle cependant que M. CAMUS a pu provoquer expérimentalement l'hémoglobinurie par l'injection dans le système circulatoire d'hémoglobine musculaire à dose insuffisante pour produire une coloration du sérum.

Mais, tout dernièrement, MM. ACHARD et FEUILLÉE (1) ont communiqué à la Société de Biologie, le 13 mars 1909, le résultat d'expériences semblables qu'ils ont faites chez le chien. Ils ont provoqué des lésions rénales intenses et une hémoglobinurie par l'injection intra-veineuse de sucs de globules blancs, de globules rouges et de muscles striés. Il ne leur semble pas du tout prouvé que l'hémoglobine trouvée dans les urines après injection de suc musculaire provienne d'une hémoglobinhémie. Le plasma n'était pas teinté; de plus, les auteurs ont réalisé l'hémoglobinurie avec le suc de muscles blancs, qui est privé d'hémoglobine. Il leur paraît difficile de ne pas tenir compte de l'hémolyse intra-urinaire des globules extravasés pour expliquer cette hémoglobinurie, interprétation que l'on pourrait étendre à l'hémoglobinurie paroxystique de l'homme, car, disent-ils, on trouve souvent alors des globules rouges dans l'urine et, de plus, si le sérum est souvent laqué, le plasma ne l'est généralement pas.

Le Dr BERTHIER oppose encore à la théorie de PONFRIK l'argument suivant : Si on admet que l'hémoglobinurie paludéenne se produit par le même mécanisme que l'hémoglobinurie expérimentale, comment expliquer les accès légers d'hémoglobinurie paludéenne s'accompagnant de peu de fièvre et de destruction globulaire peu considérable? Ici, il ne peut s'agir d'une dissolution de l'hémoglobine égale au sixième de la masse totale. Ces faits trouvent une explication très simple avec la théorie rénale. Les troubles

(1) ACHARD et FEUILLÉE, Hématurie par injection de sucs cellulaires, *Presse médicale*, 17 mars 1909.

vaso-moteurs sont tout. Pour aboutir à l'hémorragie rénale, ils ont besoin d'être moins violents lorsqu'ils surprennent un rein qui n'a pas encore cicatrisé les lésions hémorragiques des accès précédents. Dans ces conditions, l'effraction sanguine se produit, même avec un accès léger.

Le Dr BOISSON (1) veut opposer à la théorie rénale un argument décisif qui est celui-ci : *Dans un accès hémoglobinurique, quelle qu'en soit la gravité, la quantité totale d'hémoglobine éliminée par les urines équivaut à peine à une centaine de grammes de sang ; on ne peut admettre que cette hémorragie puisse entraîner les pertes globulaires formidables que nous avons constatées.*

Rappelons d'abord l'opinion contraire de VAQUEZ et MARCANO, citée plus haut : la perte en hémoglobine au cours d'un accès de bilieuse hémoglobinurique est de beaucoup supérieure à celle qui résulterait de la destruction globulaire. Il nous semble, en second lieu, que l'argument se retourne plutôt contre son auteur. L'hémoglobinurie et la perte globulaire sont deux phénomènes concomitants, mais indépendants l'un de l'autre. Il y a, d'une part, destruction globulaire, comme cela s'observe dans les accès paludéens qui ne s'accompagnent pas d'hémoglobinurie ; de l'autre, il y a hémorragie rénale, ce qui explique que cette dernière soit minime et ne mesure pas la perte globulaire totale.

Si nous examinons maintenant le résultat des recherches des différents auteurs sur les altérations des globules dans le sang, nous trouvons les résultats les plus contradictoires. Le Dr BOISSON a constaté, dans les cas qu'il a observés, que

(1) BOISSON, *Revue de Médecine*, 1896, n° 5.

les hématies avaient perdu leur aspect régulièrement discoïde et biconcave. La plupart présentaient des prolongements leur donnant l'aspect de raquettes, de disques irréguliers. Peu d'entre elles avaient conservé leurs dimensions habituelles. A côté de globules géants on distinguait de nombreux globules nains. Sur aucun point des préparations ils ne prenaient la disposition en piles de monnaie mais formaient des amas irréguliers, mûriformes, dans lesquels les bords des globules étaient à peine distincts.

La description de BERTHIER est toute différente. *J'ai été frappé de ne pas trouver d'altérations morphologiques des globules; les hématies avaient leur aspect normal et quant à la forme et quant à la coloration.*

Le sang était pâle, les hématies diminuées de nombre et se présentaient avec la disposition en piles, donnée comme l'indice de l'état normal. De ces constatations et des arguments cités plus haut, le Dr BERTHIER conclut qu'il n'y a pas eu d'hémoglobinhémie chez ses malades. Les urines contenaient de l'hémoglobine; la destruction globulaire n'a pu se faire que dans les reins.

C'est PELLARIN le premier qui a signalé l'hémorragie rénale et en a fait la caractéristique anatomique de cette affection. *Il y a, dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, une apoplexie ou, si l'on veut, une hémorragie des reins, et l'on en trouve tous les signes à l'autopsie. Ces signes sont l'ecchymose et l'infiltration sanguine de la substance corticale, tantôt d'un seul rein, tantôt des deux.*

BÉRENGER-FÉRAUD a donné une description presque identique des lésions rénales. Il signale la congestion des organes urinaires et décrit des altérations des reins mani-

festement hémorragiques. Le Dr BERTHIER a retrouvé les mêmes lésions macroscopiques, de plus il a examiné au microscope des fragments de rein d'un paludéen qui avait succombé en moins de vingt-quatre heures à une atteinte sidérante de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Il décrit ainsi l'aspect des coupes. *Le parenchyme rénal présente une véritable inondation sanguine très inégale suivant les coupes. L'hémorragie prédomine sous la capsule et dans la région des tubes collecteurs... Ces coupes montrent un noyau d'apoplexie sous la capsule, détruisant et refoulant le parenchyme voisin. Les vaisseaux capsulaires et sous capsulaires sont gorgés de sang infiltré. Les pelotons glomérulaires sont intacts, modérément turgescents. Les cavités capsulaires ne contiennent pas de sang épanché. Les tubes contournés remplis de sang extravasé sont relativement peu nombreux ; au contraire, un grand nombre de tubes collecteurs, le plus souvent la majorité, apparaissent remplis de sang. De plus, le sang extravasé se montre sous des aspects très divers. Dans certains tubes, on trouve une agglomération de globules rouges, d'apparence presque normale. D'autres sont remplis de cylindres granuleux se colorant par l'éosine de la même teinte que les globules rouges. Entre ces deux variétés se trouvent des types intermédiaires, montrant tous les différents degrés de la destruction globulaire. Par une étude attentive, on voit que sur certains points les foyers hémorragiques ne sont pas cerclés d'un épithélium : ce sont des effractions sanguines entre les tubes contournés et les tubes collecteurs refoulés. Et le Dr BERTHIER interprète ainsi les lésions par lui observées. L'existence d'hémorragies interstitielles, la singulière prédominance des extravasats sanguins dans la sphère*

de la capsule et des pyramides, l'intégrité du labyrinthe, dénotent l'origine et le processus de l'hémorragie. La fluxion sanguine ne se fait pas dans les capillaires glomérulaires, comme il a été admis, mais dans les capillaires généraux. C'est une stase veineuse. La lésion se résume donc en une stase veineuse et des hémorragies multiples qui ont inondé de sang les cavités urinifères.

Ces lésions ne sont pas d'ailleurs constantes. Le Dr ANTONY (1) a fait des constatations entièrement différentes dans une autopsie de fièvre bilieuse hémoglobínurique. Les reins ne présentaient ni infiltration sanguine ni piqueté hémorragique. Le parenchyme était blanc-grisâtre. A la coupe, le tissu était de consistance normale, d'un blanc faiblement rosé, rappelant l'aspect du gros rein blanc. L'examen, à l'œil nu ou à la loupe, ne laissait constater ni hémorragies, ni infractus, ni exsudat sanguin. *Cet examen entraîne d'emblée la conviction que l'hématurie ne saurait être attribuée à une hémorragie dans l'intimité du parenchyme rénal.*

A l'examen histologique, on ne trouve en aucun point d'hémorragies. Loin d'être congestionnés, les capillaires sont vides et comme rétractés dans leur cavité. Entre eux et la capsule de Bowmann, on ne relève nulle part d'exsudat ou d'accumulation de leucocytes. Et l'auteur conclut : *L'intégrité presque absolue des capillaires glomérulaires, l'absence de toute congestion, de tout exsudat à leur niveau rendent invraisemblable l'hypothèse d'hémorragie dans le parenchyme rénal.*

(1) ANTONY, Fièvre bilieuse hématurique, *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1897, n° 3, p. 31.

Quoi qu'il en soit, revenons à la théorie de BERTHIER.

On a opposé à cette théorie l'objection suivante.

S'il s'agissait d'une hémorragie rénale, on devrait trouver dans cette maladie, une hématurie et non une hémoglobi-nurie.

Le plus souvent, on ne trouve pas, en effet, de globules dans l'urine, mais quelquefois on rencontre des globules intacts en faible quantité. Ces petites hématuries seraient produites, pour les partisans de l'hémoglobinhémie à la faveur de lésions rénales causées par le passage des matériaux de déchet à travers le rein. Dans quelques cas d'ailleurs, on a affaire à une véritable hématurie. FIRKET (1) cite notamment le cas d'un malade qui, après avoir eu au Congo trois accès de fièvre bilieuse hémoglobininurique en treize mois, fut atteint à son retour en Belgique d'une crise qu'il jugea pareille aux précédentes. L'urine était couleur malaga mais à l'examen microscopique l'auteur a trouvé une abondance de globules rouges non décolorés, sans que des examens ultérieurs, multipliés pendant plusieurs semaines après les accidents, aient pu faire rapporter cette hématurie à un calcul ou à la Bilharziose. Mais le plus souvent, il n'en est pas ainsi et on ne trouve que de l'hémoglobine dissoute dans les urines. Or, ces dernières sont incapables de produire la dissolution globulaire ; elles ne renferment pas de substances destructives des globules rouges d'après VINCENT. HYMANS VAN DER BERGH (2) a étudié les urines dans un cas de bilieuse hémoglobininurique. La teneur en chlorure de so-

(1) FIRKET, *Congrès de Médecine de 1900*.

(2) HYMANS VAN DER BERGH, *Caducée*, 1904, p. 215.

dium était normale. Le point de congélation était $\Delta = -6^{\circ}23$. Il en conclut que l'urine n'était ni hypoisotonique, ni à même de laver les érythrocytes normaux et de produire ainsi une fausse hémoglobinurie.

Mais ce n'est pas dans la vessie que se produit la dissolution globulaire ; c'est dans le rein, à l'origine des premières voies d'excrétion de l'urine. Ce phénomène est expliqué par la théorie de LÉPINE (1). *Si des globules rouges en petite quantité s'échappent des anses glomérulaires par rupture et diapédèse et tombent dans la cavité de Bowmann, il est certain qu'ils ne rencontrent pas un milieu conservateur comme l'urine normale, mais un milieu aqueux, pauvre en sels et privé d'albumine ; ce n'est que plus loin, après les tubes contournés, que le liquide se concentre et mérite le nom d'urine, soit qu'une partie de l'eau se résorbe, comme le soutient Ludwig, soit surtout que le liquide s'enrichisse par addition de matières solides secrétées par l'épithélium des tubes.*

Cette dissolution globulaire intra-rénale peut être, évidemment, favorisée par la diminution de la résistance globulaire, et alors l'hémoglobinurie possède une origine mixte, parce qu'elle comporte, dans ce cas, une lésion hématique et une intervention spéciale du rein, mais l'altération du sang n'est pas indispensable. M. le Pr LÉPINE a prouvé expérimentalement qu'il peut exister une hémoglobinurie à cause rénale, indépendante de tout trouble préalable de la nutrition (Société médicale des Hôpitaux, 1888, p. 331).

Le Dr BERTHIER envisage ainsi la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Cette maladie est un accident

(1) LÉPINE, *Revue mensuelle de Médecine*, 1880.

paludéen dont les deux symptômes cardinaux, l'état bilieux et l'hémoglobinurie, ne sont pas liés l'un à l'autre d'une façon indissoluble. Ces deux symptômes ont une origine distincte. L'état bilieux naît de l'hémoglobinhémie dite latente ; l'hémoglobinurie naît de l'apoplexie rénale.

La cause des hémorragies rénales réside dans les violentes perturbations vaso-motrices de l'accès paludéen qui congestionnent les organes profonds ; ces perturbations vaso-motrices étant encore augmentées par le refroidissement et par l'action congestive de la quinine sur les organes internes.

Quant au sang extravasé dans le parenchyme rénal, il est détruit et transformé en poussière globulaire qui constitue la presque totalité des sédiments urinaires.

Le Dr BERTHIER pense que de nouvelles recherches anatomo-pathologiques démontreront, à l'avenir, l'origine rénale de l'hémoglobinurie : *On accepte trop facilement, aujourd'hui, dit-il, la doctrine commode de l'hémoglobinhémie, qui compte pour base la plus solide une expérimentation lointaine dont les conditions n'ont rien de comparable avec celles de l'hémoglobinurie de l'homme.*

Nous constatons donc, là encore, un désaccord profond entre les auteurs dans l'interprétation des phénomènes. Ces opinions si diverses sont basées sur des constatations différentes. Là encore, ne doit-on pas être éclectique ? Il nous semble que l'on doive se rallier à la conception de FIRKET : *Les fièvres à urines rouges ou noires des pays chauds présentent dans leurs symptômes, dans leurs lésions et dans leurs causes des différences assez notables et l'on peut se demander*

s'il s'agit bien, dans les cas observés, d'une seule et même affection (1). Et ailleurs : Tous les cas ne sont pas semblables ; les uns sont à hémoglobinhémie, les autres à hématurie rénale (2).

Ces deux processus doivent exister et il serait intéressant, par la constatation du laquage du sang et en multipliant les examens histologiques des viscères, de rechercher leur fréquence relative.

(1) FIRKET, *Congrès de Médecine*, 1900.

(2) FIRKET, *Bulletin de l'Académie de Médecine de Belgique*, 1900, p. 462.

CHAPITRE IV

TRAITEMENT

Traitement prophylactique

La fièvre bilieuse hémoglobininurique survenant dans l'immense majorité des cas chez des paludéens, sa prophylaxie sera, d'une façon générale, celle du paludisme. Nous n'y insisterons donc pas. Un point intéressant est le rôle de la quinine préventive.

Nous avons vu que ce médicament pouvait être une cause occasionnelle importante, mais seulement quand il est administré par hasard, à un individu qui s'est laissé impaluder.

La quinine préventive, prise régulièrement, semble, par contre, être efficace.

CROSSE (1) n'a jamais vu la fièvre bilieuse hémoglobininurique survenir chez ceux qui avaient pris de la quinine préventive ; elle apparaissait, au contraire, chez ceux qui la négligeaient.

LERAY (2) rapporte que les missionnaires qui font régulièrement usage de la quinine préventive à la dose de

(1) CROSSE, *Société épidémiologique de Londres*, 1899.

(2) LERAY, Contribution à l'étude de la fièvre B. H. aux pays chauds, *Annales d'Hygiène et de Méd. coloniales*, 1901.

0 gr. 15 à 0 gr. 25, répétée cinq à six jours par semaine, prétendent que cette mesure les met à l'abri de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Il remarque que ces missionnaires n'entrent que rarement à l'hôpital et que beaucoup d'entre eux arrivent à supporter vingt ou trente ans les climats les plus pernicioeux, en rentrant à peine en Europe tous les dix ans.

De même, MARCHOUX (3) signale que l'évêque du Congo, frappé de la grosse mortalité de son clergé par hémoglobinurie, prescrivit à tous ses prêtres de se mettre au régime de la quinine préventive. Le taux de la morbidité baissa rapidement et la fièvre bilieuse hémoglobinurique devint une rareté chez les ecclésiastiques de ce diocèse, naguère si cruellement éprouvé.

Toutes les mesures tendant à conserver sa vigueur à l'organisme seront de bonnes mesures prophylactiques : ce sont, d'une façon générale, les règles élémentaires de l'hygiène aux colonies.

En ce qui concerne la prophylaxie de l'accès lui-même, il faut savoir que ces accès sont d'autant plus graves qu'ils sont plus souvent répétés : *Il est rare, écrit PELLARIN, que l'homme qui résiste à des attaques de fièvre bilieuse hémoglobinurique guérisse complètement ; il ne récupère jamais son intégrité fonctionnelle et organique et résiste moins bien aux autres causes de maladie.* Ce qu'il faut, c'est que l'hygiène des malades soit changée de fond en comble et le changement le plus important et le plus facile à réaliser est de rapatrier ces sujets en Europe.

(3) MARCHOUX, Fièvre bilieuse hémogl., *Congrès de Médecine* de 1900, p. 133.

Voici, d'après CLARAC (1), les conditions de la prophylaxie de l'accès hémoglobinurique : Les impaludés habitant les centres d'endémicité devront redoubler de précautions pour éviter le retour des accès de fièvre intermittente, combattre énergiquement ces accès par l'usage judicieux des sels de quinine et essayer d'échapper par tous les moyens ordinaires (quinquina, préparations arsénicales et ferrugineuses, hydrothérapie) à l'anémie et à la cachexie palustres.

Ils devront se soustraire le plus possible aux variations brusques de la température, aux répercussions sudorales ; éviter de coucher en plein air ou, s'ils y sont forcés, se couvrir alors le plus possible.

Les convalescents seront non seulement éloignés des foyers endémiques, mais encore devront redoubler de précautions pendant le passage d'une localité insalubre à une localité saine et d'autant plus que le nouveau milieu diffère davantage du premier par ses conditions climatériques et que la transition de l'un à l'autre est plus brusque. CORRE.

Enfin, il faudra autant que possible, éviter le rapatriement des convalescents pendant l'hiver.

Traitement quinique

Lorsque l'on considère la diversité des opinions qui ont été émises au sujet de l'étiologie et de la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, on comprend que l'emploi

(1) CLARAC, *Congrès de Médecine*, 1900.

de la quinine dans le traitement de cette maladie ait été très discuté.

D'ailleurs, le doute sur l'opportunité de l'administration de ce médicament est encore renforcé par l'opposition de ses propriétés spécifiques et pharmaco-dynamiques agissant ici en sens contraire les unes des autres et aussi par l'irrégularité des résultats obtenus par son emploi.

Voici quels sont les avis contradictoires que l'on trouve sur cette question dans la littérature médicale :

Les premiers auteurs qui ont étudié la maladie qui nous occupe, la rangeant sans conteste parmi les accidents paludéens, se sont adressés à la quinine pour la combattre.

NIELLY (1) est partisan de l'administration de la quinine pendant et après les accès. BÉRENGER-FÉRAUD (2) s'exprime ainsi : *La quinine est encore le meilleur moyen que nous ayons pour combattre ce genre d'accès*. C'est encore là l'opinion de CARMOUZE (3) ; tous les traitements, sauf la quinine à la dose moyenne de 1 à 2 grammes, ne lui ont pas donné de résultats satisfaisants.

QUENNEC (4) se borne à affirmer que, dans le traitement

(1) NIELLY, *Éléments de pathologie exotique*, p. 344.

(2) BÉRENGER-FÉRAUD, *Archives de Médecine navales*, 1882, t. XXXVIII.

(3) CARMOUZE, La fièvre bilieuse hémoglob. au Soudan, *Archives de Médecine navales*, 1897, p. 337.

(4) QUENNEC, Étude sur la fièvre bilieuse et sur son traitement par la quinine et le chloroforme, *Archiv. f. Schiffs und Tropen Hygiene*, n° 3, 1895.

de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, la quinine est nécessaire. Il a toujours soin de la prescrire en injections sous-cutanées à la dose de 1 gramme par jour, concurremment avec les autres traitements, notamment le chloroforme PINARD et BOYÉ (1) écrivent, dans leur article : *Une température très élevée est aussi un signe de gravité, surtout si elle se maintient pendant plusieurs jours et, dans ce cas, nous croyons que le médecin qui ne prescrirait pas au malade de fortes doses de quinine encourrait une grande responsabilité.*

CROSSE (2) préconise d'injecter 0 gr. 10 de quinine toutes les huit heures, pendant les deux premiers jours.

Les auteurs suivants, tout en admettant l'origine palustre et en employant la quinine, ont admis quelques restrictions à son usage.

PELLARIN (3) pensait qu'il fallait administrer ce médicament avec une certaine réserve, vu les effets d'hyperhémie qu'il exerce sur le rein. Il donnait cependant la quinine à la dose de 1 à 2 grammes par jour.

Pour CLARAC (4), la fièvre à urines noires se trouve bien de la médication quinique, ainsi que l'affirmait BÉRENGER-FÉRAUD. On voit, à la suite de ce traitement, l'hémoglobi-

(1) PINARD et BOYÉ, Géographie médicale de la Guinée, *Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales*, 1904, p. 493.

(2) CROSSE, Société épidémiologique de Londres, 1899, Analyse in *Médecine moderne*, 27 mai 1899.

(3) PELLARIN, *Archives de Médecine navales*, 1876.

(4) CLARAC, Congrès de Médecine de 1900 et *Archives de Médecine navales*, 1896, LXV, p. 277.

nurie disparaître et les urines augmenter de quantité et prendre la teinte ambrée ou claire. Mais il ne faudrait pas toujours et dans tous les cas donner la quinine *larga manu*, car il y a lieu de tenir grandement compte, non seulement d'une idiosyncrasie possible, mais surtout de l'état du cœur et des reins. Toutefois, d'après lui, il est permis de conclure que la mort a pu survenir dans nombre d'observations, parce que les doses de quinine ont été insuffisantes.

Le Dr BOYÉ propose la méthode suivante : Il faut administrer ainsi la quinine, tout en tenant compte de l'action congestive de ce médicament sur les reins : Le malade arrive, peu après l'apparition de l'hémoglobinurie ; la fièvre est forte, il y a des vomissements, les urines sont assez abondantes : 1 gramme de chlorhydr. neutre de quinine en injection, en deux fois.

La fièvre continue : le lendemain 0 gr. 75 cg. à 1 gr. en deux injections. La fièvre disparaît : suppression de la quinine.

Le Dr BOYÉ a toujours vu la fièvre disparaître le second ou le troisième jour ; aussi n'a-t-il jamais donné la quinine pendant plus de deux ou trois jours, excepté dans les formes intermittentes, où il s'est vu obligé de l'administrer pendant quatre à cinq jours. Lorsque le cas paraissait devoir être léger, que la température ne dépassait pas 38°5, il donnait un lavement avec 2 gr. de chlorhydrate de quinine.

Pour le Dr LE RAY (1), la quinine devant viser l'élément

(1) LE RAY, Contribution à l'étude de la fièvre bilieuse hémoglob. observée aux pays chauds, *Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales*, 1901.

paludéen n'aura de chance d'être efficace que si elle est employée hâtivement ; elle arrêtera alors le développement des hématozoaires et enrayera le processus d'hémolyse. Mais si cette hémolyse a été trop forte, la solution d'hémoglobine est trop concentrée pour traverser le filtre rénal ; il se produit alors de l'oligurie et même de l'anurie. C'est la seconde phase de la maladie qui commence et, que cette phase revête un type fébrile ou un type apyrétique, il est évident qu'elle ne sera pas influencée par la quinine. Ce médicament ne pourra pas diluer la solution d'hémoglobine, n'agira pas davantage sur les agents pathogènes qui peuvent déterminer une infection secondaire et son administration ne fait qu'ajouter un nouveau produit toxique à ceux qui encombrant déjà l'organisme, produit d'autant plus nuisible qu'il ne pourra être éliminé par les reins qui fonctionnent mal. Il faut donc administrer la quinine à dose massive, à une période aussi rapprochée que possible du début de l'hématurie, puis en cesser l'emploi et n'y revenir que si on était amené à croire à un nouveau retour aigu du paludisme. Le Dr LE RAY injecte un gramme de chlorhydr. de quinine en une seule fois.

D'après le Dr TROUSSAINT (1), on doit employer les sels de quinine, mais à petites doses, l'effort thérapeutique spécifique devant se proportionner à l'effet recherché qui est la destruction des hématozoaires, *réduits en l'espèce à un nombre restreint.*

(1) TROUSSAINT, Fièvre bil. hémog. chez le palustre, *Presse médicale*, 1901, p. 237.

Pour beaucoup d'autres auteurs, l'indication de l'emploi de la quinine est la constatation microscopique de ces hématozoaires. LAVERAN (1) écrit : *Les sels de quinine me paraissent indiqués au début de l'accès, lorsque la fièvre est vive et que l'on trouve des hématozoaires dans le sang. En tout cas, lorsque l'hémoglobinurie apparaît, ou lorsqu'il s'agit d'un sujet ayant déjà eu un ou plusieurs accès hémoglobinuriques on ne doit employer la quinine qu'à doses faibles et en soumettant le malade à une surveillance attentive.*

Pour PINARD (2), la quinine ne doit être donnée qu'au début et que si l'examen microscopique révèle la présence des hématozoaires dans le sang. On la donnera cependant, même si la recherche précédente a été négative, quand trente-six heures après le début la fièvre persiste. Elle doit être administrée en injections hypodermiques et en quantité variable, selon le degré de l'hyperthermie.

Le Dr LE MOAL (3) est partisan de l'origine quinique de la maladie, mais pour lui « *il ne s'ensuit pas que la quinine doive être systématiquement proscrite du traitement de la fièvre hémoglobinurique.* Pour administrer le médicament, il attend la cessation du premier accès et n'intervient par le traitement quinique que si l'élévation de la température redevient forte ou si les hématozoaires reparaissent dans le sang.

(1) LAVERAN, Traité du paludisme, p. 491.

(2) PINARD et BOYÉ, Géograph, médicale de la Guinée, *Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales*.

(3) LE MOAL, *Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales*, 1905, p. 532.

Le Dr GOUZIEN (1) fait deux injections de 0 gr. 25 debromhydr. de quinine (sauf si il y a oligurie ou anurie) surtout si l'on constate dans le sang les hématozoaires du paludisme, mais, pour lui, cette constatation n'est pas une condition *sine qua non* de l'intervention par la quinine. Outre que cet examen n'est pas toujours facile, devant un cas type de fièvre mélanurique et sans préjuger de la nature même de l'agent pathogène, il emploie la quinine comme étant un des moyens les plus propres à combattre la fièvre, et en vertu de ses propriétés antiseptiques générales. Mais, si dans les premiers jours de l'accès la température n'est pas très élevée (de 38° à 39°), il n'administre pas de quinine.

Somme toute, si la plupart des auteurs reconnaissent une certaine efficacité à la quinine avant l'accès ou tout à fait au début, son emploi pendant l'accès est très discuté et n'est pas soumis à des règles précises. Un certain nombre d'auteurs recommandent, au contraire, l'emploi de la quinine à faible dose après l'accès lorsque les urines sont redevenues claires. (FERRIER, Lyon médical, 1896. — VAYSSE, Archives de Médecine navale, 1896.)

Il est à remarquer que la plupart des médecins n'administrent la quinine dans cette affection que par voie hypodermique. Pour LE RAY, la quinine administrée par la bouche n'a pas le temps d'agir ; il vaut mieux employer la voie sous-cutanée, qui permet d'opposer une dose mas-

(1) GOUZIEN, Aperçu d'ensemble sur le traitement de la bilieuse hémoglobinurique, *Annales d'Hygiène et de Médecine navales*, 1900 p. 89.

sive du médicament à l'action intensive de l'élément pathogène. D'ailleurs, cette méthode a l'avantage de respecter le foie. Beaucoup d'observateurs ont remarqué que c'est après l'absorption de quinine par voie gastrique c'est-à-dire quand ce médicament doit dans sa totalité traverser le foie avant de se répandre dans l'organisme, que s'observent les accès hémoglobinuriques des paludéens, tandis que ces accès seraient plus rares après l'injection de sels de quinine.

Signalons enfin que le Dr MARCHOUX, ayant proposé, au Congrès international de Médecine de 1900, d'émettre un vœu tendant à supprimer l'usage de la quinine dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, ce Congrès a repoussé cette proposition. CLARAC, ne voyant à l'emploi de la quinine qu'une seule contre-indication formelle : l'imperméabilité du filtre rénal. FIRKET pensant que *quelques reproches que l'on puisse faire à cet agent, il est des cas dûment observés où son efficacité s'est manifestée d'une façon indiscutable*; KERMORGANT pensant que l'abstention a été souvent mauvaise; HILLEL-YOFÉ affirmant qu'il y aurait un danger réel à proscrire la quinine du traitement de l'accès jaune : *Je suis persuadé, pour mon compte, qu'il vaudrait mieux traiter tous les hémoglobinuriques indistinctement par la quinine à haute dose que de n'en point donner du tout.*

Aux partisans de la quinine, les adversaires de ce médicament ne se font pas faute d'opposer de nombreux arguments. C'est, en premier lieu, l'inefficacité du traitement quinique. CORRE, qui est partisan de l'origine paludéenne, avoue que *la quinine est loin de réussir toujours dans cette maladie.*

Un fait étrange, dit POSKIN (L'Afrique équatoriale, Paris, 1858, p. 179), mais qui a été constaté par plusieurs observateurs, c'est l'action nuisible de la quinine administrée pendant l'accès de fièvre bilieuse hématurique.

D'après F. PLEHN (1), il vaut mieux s'abstenir de ce médicament. R. KOCH l'estime même dangereux.

Le Dr DE CHAZAL (2), en s'appuyant sur huit observations, résume ainsi le rôle de la quinine dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique :

1^o *La quinine ne prévient pas ces accès.*

Toutes réserves faites sur la quinine préventive s'attaquant à l'élément palustre, nous avons vu que, souvent, la quinine les provoquait ;

2^o *La quinine n'influence pas ces accès.*

FOUSTANOS (3) affirme, de par la clinique, que la quinine est inerte dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

CARDAMATIS (4) conclut, dans son ouvrage sur la fièvre bilieuse hémoglobinurique, que la quinine, étant en partie inefficace dans le paludisme chronique, se montre tout à fait telle dans la fièvre mélanurique. Elle n'agit que sur l'élément fébrile, mais elle est inefficace contre les vomissements de la fièvre bilieuse, alors qu'elle agit très bien sur les vomissements paludéens. Tantôt elle diminue la quantité des urines ou provoque même l'anurie.

(1) F. PLEHN, *Deutsche méd. Woche*, 1895, nos 25-26-27.

(2) DE CHAZAL, *Bulletin de la Société médicale de l'île Maurice* 1908, série 2. n° 13.

(3) FOUSTANOS, *Grèce médicale*, 1900.

(4) CARDAMATIS, *Grèce médicale*, 1900.

D'autre part, même dans les cas où la fièvre et la mélanurie ont disparu en vingt-quatre ou trente-six heures avec le traitement quinique, on ne peut affirmer que c'est le médicament qui a produit cette amélioration des symptômes, car c'est là l'évolution normale de la maladie.

Dans les cas, au contraire, où la mélanurie dure quatre, cinq, six jours, même si la température est revenue à la normale, les injections de quinine n'améliorent en rien l'état des urines et peut même l'aggraver.

D'ailleurs, souvent la fièvre elle-même ne cède pas à la médication quinique ; quelquefois même, la quinine donne la fièvre, comme cela se voit dans l'hémoglobinurie quinique. Le Dr CHEVREAU (1) rapporte le fait suivant : En pays palustre, on rencontre souvent des anémiques, subictériques, qui refusent la quinine parce qu'ils disent que ce médicament leur donne la fièvre. Si on administre la quinine à dose un peu forte, on note, chez ces malades, au bout de quelques heures, un état de malaise, des frissonnements et une élévation de température avec état bilieux. De même, nous avons vu que le Dr LE MOAL expliquait certaines hématuries intermittentes, avec fièvre, par la prise à heure fixe d'une dose de quinine destinée à combattre cette intermittence ;

3° *La fièvre consécutive à ces accès ne cède pas à la quinine.*

Le Dr CHEVREAU observe que, souvent, à la suite des accès de bilieuse hémoglobinurique, les urines étant devenues

(1) CHEVREAU, Des contre-indications de la quinine dans le traitement de la fièvre bil. hémog., *Bulletin de la Société médicale de l'île Maurice*, 1908, série 2, n° 13.

normales, on voit la température rester élevée. Parfois, il s'agit d'une rémittente, avec température oscillant entre 39° et 40° ; or, dans ces rémittentes qui succèdent à la fièvre bilieuse, l'injection de quinine ne brise pas la courbe thermique. Donc, non toujours, mais souvent, la quinine n'agit ni sur la mélanurie, ni sur la température.

4° *La médication qui exclut la quinine réussit très bien.*

Cela est évident. On a vu de bons résultats avec la médication quinique et on en a vu également sans cette médication, « séries heureuses », dit-on de part et d'autre. Mais, sur ce sujet, les statistiques des guérisons sont intéressantes à consulter.

VINCENT emprunte à CORRE les documents suivants :

DANIEL (*Medic. News*, 24 nov. 1883) a compté 18 décès et 82 guérisons chez des malades non soumis à la quinine (proportion : 1/5) et 41 décès sur 59 guérisons (près de 7 décès sur 10 malades) dans la série traitée par la quinine.

MINOR trouve, sur 41 cas, 1/10 de décès chez les malades exempts de quinine ; la proportion est trois fois plus forte chez les malades soumis à ce traitement.

Mais la statistique de CARDAMATIS (1) est beaucoup plus intéressante. Elle porte, en effet, sur 3.008 cas, dont 1489 appartiennent à la littérature étrangère et 1.519 à la littérature grecque. Dans les cas traités par la quinine, la mortalité monte à la proportion de 26,1 %, tandis que, dans les cas où l'on n'a point fait usage de quinine, la mortalité tombe à 7,5 %.

On voit donc que la quinine ne peut être considérée

(1) CARDAMATIS, *Grèce médicale*, 1900.

comme un spécifique dans cette maladie. Mais il y a plus : non seulement son action spécifique est sujette à caution, mais encore son action pharmaco-dynamique est susceptible d'exagérer la plupart des symptômes de la maladie.

Le Pr FONTOYNONT (1) estime qu'il ne faut à aucun prix donner de quinine pendant l'accès hémoglobinurique, car cette quinine ne fera que gêner le foie et le rein dans leur rôle protecteur de l'organisme, alors qu'au contraire, il y a lieu de venir en aide à ces deux organes.

TREILLE (2) écrit : *Est-ce une pratique bien rationnelle et bien défendable que celle-ci, qui consiste à pousser de vive force dans l'organisme, non plus par l'estomac qui la rejette, mais par l'injection hypodermique, une solution de quinine qui ne pourra plus être éliminée par les reins dont la fonction est, ou très diminuée ou totalement suspendue ? Je laisse aux cliniciens et aux physiologistes le soin d'apprécier ; pour moi, je pense que, dès l'instant qu'une substance aussi active que la quinine ne peut plus être entraînée au dehors, il est prudent de se demander ce qu'on va faire, en en accumulant des doses parfois excessives dans le sang, chez des malades où le ressort des forces cérébro-spinales est déjà en grande partie brisé ?*

Mais c'est surtout le Dr CHEVREAU (3) qui s'est fait l'adversaire de la médication quinique, au nom de la thérapeutique symptomatique. Il met en valeur les actions physio-

(1) FONTOYNONT, *Presse médicale*, 9 sept. 1908.

(2) TREILLE, Les conditions sanitaires de l'Afrique intertropicale, *Revue des Sciences pures et appliquées*, p. 181, 15 nov. 1899.

(3) CHEVREAU, *Bulletin de la Société de l'Ile Maurice*, 1908, n° 13, 2^e série.

logiques si complexes de la quinine, hyposthénisante du système cardio-vasculaire ; à la dose de 0 gr. 75 à 1 gramme, la plupart des auteurs sont d'accord pour dire que la quinine ralentit la circulation.

D'après MEISSNER, les doses élevées de 1 gr. 50 à 2 grammes déterminent le ralentissement du cœur, avec diminution de la force systolique de l'organe et abaissement de la pression sanguinaire. PAULIER.

Germain SÉE et LABORDE veulent que l'action sur le cœur soit tonique, mais LABORDE soutient qu'elle est dangereuse sur les cœurs à fibres musculaires dégénérées, ce qui est malheureusement fréquent dans les formes graves de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Pour cette raison, DUJARDIN-BEAUMETZ déconseille les fortes doses de quinine dans les maladies infectieuses quand le cœur est touché.

Quand la quinine traverse les reins en quantité considérable, d'après GUBLER, elle détermine de l'irritation sécrétoire de la congestion, parfois même des néphrorrhagies ; elle produit aussi de l'excitation de la muqueuse vésicale qui peut aller jusqu'à la cystite et la rétention d'urine. La quinine exerce donc une action nocive sur le système nerveux, le cœur, le foie et les reins, alors que dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, tous ces organes sont fortement atteints. La quinine injectée, à la dose moyenne de un gramme, répétée comme on le fait souvent, plusieurs fois par vingt-quatre heures, ne peut qu'entraver leur fonctionnement, alors qu'il importe surtout, dans le traitement des accès, de soutenir le cœur, de désencombrer le foie et de respecter le rein. Rappelons, en outre, les propriétés hémolysantes de la quinine.

Pour signaler le danger de la médication quinique, nous ne pouvons faire mieux que de citer ce passage de l'article très éloquent du Dr Chevreau : *Si l'on n'était imbu de l'idée que seul l'élément paludéen est en jeu dans ces accès, ce n'est pas à la quinine que l'on s'adresserait pour soulager cette dyspnée parfois intense, entrecoupée de soupirs et de profondes inspirations qui se terminent dans une plainte. Ce n'est pas ce médicament qui semblerait indiqué à ce cœur affolé qui frappe la cage thoracique comme s'il voulait s'en échapper, ou dont les bruits sourds et ralentis montrent la faiblesse du myocarde et la syncope prochaine. Cet ictère intense, ces vomissements incoercibles, cette cyanose des lèvres et des extrémités qui témoignent de l'insuffisance de l'hématose, cet état d'anxiété extrême, de dépression et d'abattement ne réclament pas une thérapeutique déprimante. Et le Dr Chevreau conclut ainsi : Que l'accès jaune relève ou non du paludisme, l'état malarien disparaît pour faire place au syndrome hémoglobinurique qui nécessite un traitement spécial duquel doit être banni la quinine. Ce médicament, surtout à des doses massives, nous paraît contre-indiqué chaque fois que, dans une maladie aiguë ou chronique, il s'agira de décongestionner le foie, de soutenir le cœur et de respecter le rein.*

De toute cette discussion il résulte que la quinine reste le médicament par excellence du paludisme, mais que, d'une façon générale, elle est contre-indiquée dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

On ne sera autorisé à l'employer qu'autant que cette dernière relève directement du paludisme, ce qui n'est pas constant, c'est-à-dire lorsque le microscope aura révélé la présence de nombreux hématozoaires dans le sang et, de plus,

lorsque l'état du cœur et des reins permettra l'emploi de cette arme à deux tranchants. On pourra espérer, dans ce cas, débarrasser l'organisme du parasite qui l'attaque sans trop contrarier par ailleurs l'œuvre de la nature.

Mais même dans les cas où l'on constate des hématozaires, certains auteurs (CARDAMATIS, KOCH) refusent d'employer la quinine et donnent la préférence au bleu de méthylène, dont KOCH prescrit jusqu'à 1 gramme par jour. Ce médicament, d'après CARDAMATIS, favoriserait l'excrétion de l'urée, de l'acide urique et amènerait la diminution de l'albumine. Toutefois, d'après LAVERAN, le bleu de méthylène ne serait pas toujours efficace et pourrait présenter quelques dangers.

Enfin signalons, en terminant, que l'on a proposé d'adjoindre certains correctifs à la quinine pour en diminuer certaines de ses propriétés nuisibles, notamment ses propriétés hémolytiques.

Nous avons déjà dit que CARREAU employait, dans ce but, le bicarbonate de soude à la dose de 10 grammes. TOMMASELLI conseille d'associer l'opium à la quinine pour éviter les urines noires. D'autres médecins ont employé la thridace ou le sirop diacode avec quelque succès. CLARAC (Archives de Médecine navales, 1896, p. 277).

Il résulte, de plus des recherches de VINCENT, que l'on peut prévenir l'hémoglobinurie quinique en prescrivant, aux sujets prédisposés, le chlorure de calcium à la dose de 4 à 6 grammes par jour, par les voies digestives ou à la dose de 1 à 2 grammes dissous dans le sérum artificiel, par voie hypodermique. Le chlorure de calcium, d'après VINCENT, serait non seulement préventif, mais aussi curateur. Il se

comporterait comme une substance antisensibilisatrice ou antialexique ou comme un agent antihémolytique remarquable.

Traitement symptomatique

Si le traitement par la quinine est très discuté, en revanche la thérapeutique symptomatique a donné, dans cette affection, des résultats très encourageants. Les indications principales à remplir sont les suivantes :

a) Introduire le plus d'eau possible dans le système circulatoire afin de diluer la solution d'hémoglobine et d'augmenter la tension vasculaire ;

b) Activer toutes les sécrétions afin d'éliminer les produits toxiques.

Pour introduire l'eau dans l'organisme, la voie la plus simple est la voie stomacale. Il faut donc administrer des boissons aqueuses et diurétiques en quantité aussi considérable que le malade pourra le supporter.

On prescrira, suivant les circonstances, la limonade, la tisane de queues de cerises, l'eau de Vichy additionnée de Champagne, si l'on peut s'en procurer. Ce dernier a l'avantage de soutenir l'énergie nerveuse et de provoquer la sudation. On pourra employer également la glycine (1 gramme par litre), la lactose (50 à 100 grammes par litre).

Dans certaines contrées, on peut se procurer des plantes indigènes qui fournissent des infusions semblant douées de propriétés thérapeutiques réelles dans cette affection et qui ont même été considérées comme des spécifiques.

C'est d'abord le *Kinkélibah* (*Combretum Raimbaultii*).
HECKEL.

Ce végétal a été signalé par le R. P. RAIMBAULT qui l'a employé avec succès dans la fièvre bilieuse hémoglobinoïde. Il en a envoyé des échantillons au P. HECKEL (1) qui l'a étudié au point de vue botanique et thérapeutique. C'est un arbuste très répandu sur la côte ouest d'Afrique, principalement dans le Rio-Pongo, le Rio-Nunez, le Dubreka, la Mellacorée, le Sierra-Leone. Au Sénégal, il est très fréquent le long du chemin de fer de Saint-Louis à Dakar. Ses propriétés fébrifuges sont connues depuis longtemps par les noirs qui en font usage chaque fois qu'ils ont la fièvre ; c'est leur quinine. Le R. P. RAIMBAULT, qui l'a employé pendant très longtemps, conseille d'ailleurs de prendre un verre de Kinkélibah chaque fois qu'il y a embarras gastrique de nature bilieuse, et il considère comme un moyen très sûr d'acclimatement pour l'Européen de prendre chaque matin à jeun un verre de cette décoction.

D'après les analyses chimiques faites par le P^r SCHLAGDENHAUFFEN (de Nancy), directeur de l'École supérieure de Pharmacie, il résulte que la décoction de kinkélibah renferme :

1^o Du tannin en très grande quantité (20,8 %) ;

2^o Du nitrate de potasse (21 %).

Bien que les feuilles passent pour être cholagogues, on n'a pu y découvrir aucun principe médicamenteux paraissant

(1) HECKEL, De l'emploi des feuilles de *Combretum Raimbaultii* (Heckel) contre la fièvre bilieuse hématurique des pays chauds, *Journal, les nouveaux remèdes*, 1891, p. 229.

sant justifier cette action spéciale, mais cette composition paraît justifier en partie les conclusions du R. P. RAIMBAULT :

- 1^o Le kinkélibah est un puissant tonique ;
- 2^o Il est diurétique ;
- 3^o Il est émétique d'abord et empêche ensuite le retour des vomissements ;
- 4^o Il provoque parfois une diarrhée bilieuse.

Le Dr RANÇON (1) a expérimenté sur lui-même le kinkélibah. Il a pris ce remède comme le recommande le P. RAIMBAULT, c'est-à-dire de la façon suivante : Le kinkélibah se prend sous forme de tisane. Les feuilles sont employées en décoction. On les fait bouillir un quart d'heure, soit fraîches, soit desséchées. .

Sous ce dernier état, les feuilles pilées peuvent se conserver pendant plusieurs années avec les mêmes propriétés. Quand on se sert de la poudre de kinkélibah, on met dans une bouilloire autant de cuillerées à café de cette poudre qu'il y a de verres d'eau (4 grammes par 280 grammes d'eau, soit 16 grammes par litre). On couvre bien et on laisse bouillir quinze minutes, on décante, on filtre et on boit le liquide tel quel, ou bien aromatisé au choix du malade.

La tisane doit être amère et jaunâtre. Si elle prenait une couleur brune, elle serait trop forte et il faudrait ajouter de l'eau. Si elle est jaune clair, il faut faire bouillir davantage et, au besoin, ajouter de la poudre. On prend un verre

(1) RANÇON, Fièvre à ferme rémittente bilieuse observée sur lui-même et traitée par le Kinkélibah, *Archives de Médecine navales*, t. LVI, 1891, p. 405.

de kinkélibah (250 grammes) dans les cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique, le plus tôt possible, puis, après dix minutes de repos, un autre demi-verre (125 grammes). Des vomissements se produisent alors, mais ils ne tardent pas à s'arrêter et à cesser définitivement.

On doit, du reste, faire boire du kinkélibah à la soif du malade durant tout le cours de la maladie et pendant quatre jours au moins, en ne dépassant guère, toutefois, un litre et demi par jour. On ne doit prendre aucune nourriture pendant toute la durée de la teinte ictérique. Le mieux, jusqu'au quatrième jour, est de ne prendre que du kinkélibah comme boisson. On peut prendre un purgatif dès le commencement de l'accès ; en tout cas, il devient indispensable quand la constipation survient.

Le Dr RANÇON a vérifié sur lui-même les effets du kinkélibah ; les vomissements bilieux incoercibles, qui duraient depuis trente-six heures, ont disparu à la quatrième infusion. Il a continué le traitement et, quatorze heures après la disparition des vomissements, s'est déclarée une abondante diarrhée bilieuse à laquelle, dit-il, il doit d'avoir été remis sur pied aussi vite. Les urines, fortement bilieuses, s'étaient rapidement éclaircies.

Le Dr VIGNE a pu expérimenter le kinkélibah à l'hôpital de Dakar ; les expériences ont été faites avec la poudre et il a vérifié les propriétés cholagogues du médicament. Il a opéré sur dix malades : trois atteints de fièvre bilieuse inflammatoire, un de fièvre simple, un de fièvre rémittente bilieuse et un de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Dans tous ces cas, il a pu provoquer une diarrhée bilieuse salutaire par l'élimination considérable de bile qu'elle entraînait.

Le Dr LE RAY (1) a employé également le kinkélibah au Tonkin. Il n'en a retiré que des résultats médiocres. Ce médicament paraissait augmenter l'état nauséux, mais il ne disposait que de feuilles desséchées. Dans trois cas plus récents, il a employé la plante à l'état frais. L'infusion était alors assez agréable à prendre ; elle était parfaitement tolérée et elle lui a paru avoir une certaine action sur les urines, qu'elle éclaircissait et dont elle augmentait la quantité.

Le Dr GOUZIEN (2) préconise la tisane d'*Ahouandémé* (*Cassia occidentalis* L.), qu'il emploie concurremment avec les injections de sérum artificiel.

Cette plante, de la famille des légumineuses, tribu des Cassiées, est également très commune sur la côte occidentale d'Afrique. C'est un arbuste haut de 1^m20 à 1^m50, qui croît dans les lieux humides, presque toujours au voisinage des habitations. L'Ahouandémé s'administre à la façon du Kinkélibah, sous forme de décoction de feuilles desséchées, mais récentes, à la dose de 15 grammes par litre d'eau, aromatisée avec le jus d'un petit citron du pays. Dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, on fait absorber, par verrees aussi rapprochées que possible, de un à trois litres par jour de cette tisane et l'on n'en suspend l'usage que si l'on y est contraint par la persistance des vomissements. Cette décoction, en général bien supportée, éclaircit habituelle-

(1) LE RAY, *Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales*, 1901, p. 549.

(2) GOUZIEN, Notice sur l'Ahouandémé, *Annales d'Hygiène et de Médecine navales*, 1900.

ment les urines avec une rapidité remarquable et en augmente sensiblement la quantité. En même temps, elle active la sécrétion cutanée et provoque une sudation abondante, parfois accompagnée d'évacuations alvines copieuses. Avec cette remise en jeu des principaux émonctoires coïncide, le plus souvent, une amélioration brusque et permanente du malade. Cette tisane serait fébrifuge et antispasmodique. Le Dr GOUZIEU a traité très heureusement par ce moyen dix cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique. 1

Le Pr FONTOYNONT (1) signale un traitement analogue d'origine malgache. C'est la tisane de *Voa-Fotsy*. De tous les remèdes proposés, c'est celui qui lui a donné les meilleurs résultats. Il lui a paru être un véritable spécifique de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, capable de donner des guérisons certaines, *à moins d'avoir affaire à un de ces cas perdus d'avance par suite de la déchéance hépatique ou rénale trop prononcée*. Il ajoute que la condition essentielle pour le succès est de ne pas donner de quinine, même lorsqu'il y a élévation de température et même lorsqu'il est constaté dans le sang beaucoup d'hématozoaires. Les lavements purgatifs et la tisane de *Voa-Fotsy* doivent être la seule médication. Le *Voa-Fotsy* (*Aphloia theaeformis*), très commun à Madagascar, est également employé depuis très longtemps par les indigènes. Les seules parties de la plante utilisées sont les feuilles, petites et dentelées, rappelant celles du théier.

On donne le *Voa-Fotsy* en infusion chaude ou froide, sucrée ou non, à la dose de 30 grammes de feuilles sèches

(1) FONTOYNONT, *Presse médicale*, 9 sept. 1908.

par litre d'eau, et on recommande au malade de boire le plus possible de cette infusion, qui doit être préparée par contact de cinq à dix minutes des feuilles avec l'eau bouillante.

On voit, d'habitude, au bout de quelques heures, les urines reprendre leur couleur naturelle. Elles sont toujours abondantes. Dans les cas graves, la couleur noire de l'urine peut persister plusieurs jours et s'atténuer progressivement.

Le Pr FONTOYNONT, pendant l'année 1907, a soigné 26 cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique, à l'hôpital indigène, par le Voa-Fotsy. Il n'y a eu que trois décès et ces trois décès se sont produits chez des gens qui avaient absorbé de la quinine pendant leurs accès hémoglobinuriques avant d'être envoyés à l'hôpital.

Pendant cette même année 1907, le Pr FONTOYNONT a soigné tous les malades de sa clientèle atteints d'hémoglobinurie par le Voa-Fotsy. Européens et Malgaches ont tous guéri ; seule, une fillette métisse, qui n'avait pas pris de Voa-Fotsy et qui avait absorbé de la quinine au cours de son accès, est morte au milieu de phénomènes ictériques et urémiques.

Que ces infusions, prises en grande quantité, soient considérées comme spécifiques ou non, elles produisent un véritable lavage du sang et des reins bien capable de débarrasser l'organisme des toxines et des matériaux de déchet qui l'encombrent. Elles peuvent être aidées avec avantage par l'emploi d'un léger purgatif salin au début.

Il est bon également de mettre le malade à la diète pour éviter la formation des toxines alimentaires et épargner au foie un travail inutile. On pourra employer, cependant, le

régime lacté absolu ou l'alimentation rectale qui est indiquée pour soutenir les forces du malade.

On peut également remplir la première indication du traitement par l'emploi du sérum artificiel, soit en lavements, soit en injections sous-cutanées.

C'est le Dr GOUZIEN (1) qui a surtout préconisé l'emploi du sérum artificiel. Dans les cas de moyenne intensité, il fait un usage constant de petits lavements de sérum à 7 grammes pour 1.000 grammes dans la proportion de 4 à 6 lavements de 200 grammes chacun en 24 heures.

Mais, si la tisane d'Ahouandémé qu'il emploie le plus possible est mal supportée et si au bout de 24 heures les urines ne sont pas sensiblement éclaircies, il injecte sous la peau 200 à 300 grammes de sérum artificiel isotonique. D'après ses observations, il est, en effet, préférable de ne pas attendre, pour pratiquer la première injection, que le malade soit affaibli par une perte de sang de deux à trois jours. On peut alors prévenir l'anurie, épargner au sujet une déperdition notable de forces et réduire la durée des accès. Mais l'indication principale consiste dans un état d'asthénie manifeste, caractérisée par la pâleur du visage, l'énervement, la dyspnée, la faiblesse du pouls. Dans les cas graves, ces injections doivent être renouvelées aussi souvent qu'il paraîtra nécessaire. La contre-indication absolue de ces injections réside dans les lésions rénales avancées, surtout si l'on constate de l'œdème ou de l'anasarque. Le Dr GOUZIEN

(1) GOUZIEN, Aperçu d'ensemble sur le traitement de la fièvre bilieuse hémogl., *Annales d'Hyg. et de Médecine navales*, 1900, p. 89, 43 et 414, et *Congrès de Médecine*, Paris, 1900.

n'ose pas non plus les prescrire en face d'une élévation thermique excessive, car la réaction post-opératoire peut avoir pour conséquence d'accentuer encore le degré de la fièvre. Si la température dépasse 39°5, il faut surseoir à l'injection et s'efforcer d'amener d'abord la défervescence par les lavements d'eau froide à la dose de 200 à 300 gr., répétés toutes les heures ou toutes les deux heures, jusqu'à concurrence de un litre ou un litre et demi dans la journée. Les bains froids sont à rejeter, mais les enveloppements humides peuvent être employés avec avantage.

Nous n'insisterons pas ici sur les effets bien connus des injections de sérum artificiel sur la circulation, la respiration, le système nerveux, etc. Dans une maladie où toutes ces fonctions sont gravement atteintes, il est aisé de prévoir tous les bons résultats que l'on pourra en obtenir. Un de leurs principaux avantages sera le lavage des reins, balayant au dehors tout le matériel de déchet qui les encombre. Ces injections tendront ainsi à prévenir les lésions irritatives de ces organes causées par le passage prolongé ou la stagnation de ces produits organiques et préviendront ainsi une des complications les plus redoutables de cette maladie, à savoir l'anurie. Enfin dans les cas où l'hématurie franche s'allie à l'hémoglobinurie, l'eau salée agit en outre par ses propriétés hémostatiques issues de son pouvoir vasoconstricteur et coagulant (GOUZIEN).

Le Dr GOUZIEN injecte de 200 à 300 grammes à la fois et n'a jamais dépassé le chiffre de quatre injections. Quant à la technique, nous n'en parlerons pas ; c'est la technique habituelle.

L'auteur cite les résultats suivants obtenus avec sa méthode :

Au Dahomey, depuis le mois de janvier 1897 jusqu'à la fin de mars 1900, soit pendant trois ans et deux mois, aucun des 55 malades atteints de fièvre bilieuse hémoglobinurique n'a succombé, alors que dans le même laps de temps cinq décès ont eu lieu dans les postes dépourvus de médecin. La base du traitement a toujours été les injections de sérum artificiel. Or, le pourcentage de la mortalité par bilieuse hémoglobinurique dans les autres régions de l'Afrique Occidentale est de 20 %, tandis qu'au Dahomey, avec un chiffre croissant de morbidité, la mortalité diminue jusqu'à devenir nulle.

Il semble donc que nous ayons là un agent thérapeutique de premier ordre; aussi le Congrès de Médecine de 1900 a adopté à l'unanimité une proposition tendant à inviter les médecins coloniaux à généraliser les injections de sérum dans le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. CALMETTE, MARCHOUX, CLARAC, etc.

Toutefois, là encore, les résultats n'ont pas toujours été constants. Le Dr BOYÉ (1) n'a pas obtenu de bons résultats en Guinée, en employant le sérum artificiel. Les quatre malades auxquels il a appliqué ce traitement sont morts d'urémie, du huitième au dixième jour de la maladie. Il

(1) BOYÉ, Minéralisation du Plasma sanguin dans le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, *Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales*, 1905, p. 250.

signale également que le Dr PINARD, en Guinée, a perdu tous ses malades ainsi traités, bien que l'hypodermoclyse ait été instituée dès le début de la maladie (Annales d'hyg. et de médecine coloniale. Oct., nov., déc. 1904, p. 502.) Mais ni lui, ni le Dr PINARD, n'ont pu employer l'infusion d'Ahouandémé qui est l'adjuvant du traitement. Ils supposent que peut-être c'est à l'action spécifique de ce médicament qu'il faut attribuer les brillants résultats obtenus par le Dr GOUZIEN.

Par contre, le Dr BOYÉ a obtenu des succès par l'emploi des injections de sérum hypertonique.

Cette méthode de traitement avait été déjà employée au Tonkin par PAUCOT (1) à la suite des vues de LE DANTEC sur la déminéralisation du plasma sanguin.

PAUCOT a obtenu six succès et un décès mais, dans ce dernier cas, le deuxième qu'il traitait ainsi, les injections avaient été faites avec un sérum pas assez concentré (10 0/1.000) et en quantité insuffisante (trois injections, 300 centim. cubes, 200 centim. cubes et 500 centim. cubes). Dans la suite, Paucot a employé avec succès des solutions plus concentrées, 20 pour 1.000 d'abord, puis enfin 30 pour 1.000, toutes ces injections étant faites par voie hypodermique, car les injections intra-veineuses de solutions aussi concentrées altéreraient les globules.

La disparition de l'hémoglobinurie a été d'autant plus prompte que la minéralisation a été plus rapide. L'incon-

(1) PAUCOT, Traitement des accès de fièvre bilieuse hémoglobin. par les inject. de chlorure de sodium, *Archives de Médecine navales*, 1901, p. 302.

venient principal de cette méthode est la douleur que provoquent ces injections ; aussi on ne peut supporter des solutions dont le titre dépasse 60 gr. pour 1.000.

PAUCOT n'a jamais vu des suppurations s'établir à la suite de ces injections ; il pense que l'on peut faire disparaître rapidement l'hémoglobinurie en injectant au malade une quantité de sel de 40 à 50 grammes. En cas d'anurie, on voit reparaitre les urines de trois à douze heures après ces injections au maximum.

Le Dr BOYÉ a employé la même méthode avec succès. Au moment où il écrivait son article, il y avait dix-sept cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique traités suivant le procédé préconisé par LE DANTEC avec deux insuccès.

Mais nous avons vu que PAUCOT attribuait le premier de ces insuccès à l'insuffisance de la dose de chlorure de sodium injectée. Pour le second décès, survenu à l'hôpital de Conakry, le médecin traitant s'exprime ainsi : *J'ai injecté une fois, dès le premier jour de la fièvre, du sérum à 30 pour 1.000, mais mon malade, déjà atteint d'hépatite ancienne, est mort. On peut d'ailleurs mettre cet insuccès sur le compte de la petite quantité de sérum injectée, 250 grammes le premier jour et 300 grammes le deuxième.* (Annales d'hygiène et de médecine coloniale, 1904, p. 502.)

Il semble donc qu'il y ait là encore une méthode de traitement intéressante et il serait à souhaiter que ces résultats fussent confirmés par des observations plus nombreuses.

Le Dr BOYÉ emploie la technique suivante :

Dès l'arrivée du malade et quelque soit son état général, il injecte de 400 à 500 grammes de solution de chlorure de sodium à 30 pour 1.000.

Douze heures après, nouvelle injection d'une quantité égale de sérum et il continue ainsi, de douze heures en douze heures, jusqu'à disparition complète de l'hémoglobinurie, en employant comme adjuvants du traitement des infusions chaudes, thé, café, léger etc., *ad libitum* et de la caféine à hautes doses (3 grammes en 24 heures et en quatre injections).

Le Dr BOYÉ conseille de faire bouillir la solution saline pendant trois quarts d'heure, en ayant soin de la ramener ensuite au titre voulu par addition d'eau bouillie. La douleur produite par l'injection de la solution saline serait beaucoup moins vive après ébullition prolongée.

L'injection doit d'ailleurs être très lente ; au moins une heure pour une injection de 500 grammes.

Le Dr QUENNEC (1) a proposé encore une autre méthode qui mérite d'être rangée parmi les meilleurs traitements de la fièvre bilieuse hémoglobinique. Il emploie le chloroforme.

Pour lui, une partie des accidents hémoglobinuriques proviendrait de la congestion viscérale produite par la suppression de la vis a tergo relevant de l'inertie du cœur stupéfié par la matière colorante de la bile. C'est en cherchant un agent capable de décongestionner le système porte qu'il a été amené à employer le chloroforme. D'après ARLOING, le chloroforme serait d'abord vaso-constricteur et élèverait la pression sanguine, puis il se produirait un effet opposé. Les

(1) QUENNEC, Notice sur la fièvre bilieuse hémoglobinique et sur son traitement par la chloroforme, *Archives de Médecine navales*, 1895, et *Archiv. für Schiffs und Tropen hygiene*, 1875, n° 3.

mouvements du cœur se ralentissent, la pression baisse et les vaisseaux périphériques se dilatent.

Ce traitement de QUENNEC a été également adopté par BERTHIER, partisan de la congestion et de l'hématurie rénale.

Le Dr QUENNEC a employé le chloroforme dans cinq cas consécutifs et a eu cinq succès. Pour lui, ce médicament a une action efficace contre les vomissements ; il augmente constamment la quantité des urines ; il diminue la quantité d'albumine qu'elles contiennent et, souvent, fait disparaître immédiatement cette substance.

Le Dr QUENNEC a obtenu, par la suite, 22 succès par cette médication. Pour obtenir le maximum d'effet, il faut donner le chloroforme à doses massives et précipiter le plus possible l'absorption de ce médicament, de façon à obtenir un léger commencement d'ébriété et maintenir cet état du malade tant que la quantité d'urine n'a pas augmenté d'une façon notable.

QUENNEC se sert de la formule suivante :

Chloroforme	4 gr.
Gomme pulvérisée.....	Q. S.
Eau sucrée.....	250 gr.

On donne cette potion par cuillerées à soupe de dix en dix minutes, en ayant soin de secouer le flacon chaque fois avant de faire boire le malade. Souvent, la première gorgée est rejetée, mais il reste toujours quelques gouttes de liquide dans l'estomac, qui suffisent pour anesthésier suffisamment l'organe et lui faire supporter les gorgées suivantes.

L'auteur préfère la formule précédente à l'eau chloro-

formée, dont l'action est plus lente et la composition plus variable.

Aussitôt que possible (après deux ou trois potions semblables), l'auteur conseille de substituer au chloroforme le chloral en lavements.

Il faut administrer cette potion le deuxième jour, lorsque le diagnostic est nettement établi, et on en poursuit l'emploi en se basant sur la quantité et la coloration des urines et surtout sur la présence de l'albumine.

Enfin, le Dr QUENNEC a remarqué que cette médication semble échouer chez les alcooliques.

Le Dr BERTHIER a également obtenu un succès par le chloroforme. Chez un autre malade, alcoolique, les résultats en ont été nuls à un premier accès. L'auteur, partisan de l'hémorragie rénale, s'est alors adressé à un autre médicament capable d'arrêter cette hémorragie : à l'ergotine.

Il fit chez ce malade une piqûre de un milligramme d'ergotinine et, à minuit, les urines ne contenaient plus d'hémoglobine ; en même temps, il se fit une modification remarquable dans la diurèse. Avant la piqûre, il y avait de la pollakiurie, qui se calma peu à peu après l'injection d'ergotine, témoignant ainsi de la décongestion rénale. Aussi l'auteur conclut : *L'ergotine, qui jouit d'une action vasoconstrictive énergique, me paraît être le médicament indiqué dans l'hémoglobinurie paludéenne, affection qui a pour substratum anatomique une vaso-dilatation rénale. C'est un traitement pathogénique.* BERTHIER (Archives de Médec. expérimentale, 1896, n° 8).

En plus des grandes méthodes de traitement que nous avons signalées, on doit avoir recours à une série de

médications adjuvantes, suivant les indications du moment.

C'est ainsi que l'état nauséeux dans lequel se trouvent les malades peut être un obstacle très sérieux à l'administration des boissons diurétiques. Cet état nauséeux semble être produit par la bile qui se trouve dans l'estomac. Pour en débarrasser le malade, on ne s'adressera pas à l'ipéca, qui déprime davantage encore les forces du sujet ; il est plus simple d'avoir recours à l'ingestion d'eau chaude en quantité suffisante pour amener le vomissement et laver ainsi l'estomac. On pourra employer aussi avec avantage, si on le peut, les pulvérisations de chlorure d'éthyle ou d'éther sur l'épigastre, les applications de glace ou les boissons glacées. Les ventouses sèches sur la région lombaire sont aussi recommandées par nombre d'auteurs. En cas d'anurie, on pourra avoir recours aux ventouses scarifiées, malgré la nouvelle perte sanguine qu'elles entraînent.

L'opothérapie rénale ne restera, malheureusement, dans cette maladie, qu'une médication d'exception, malgré les bons effets qu'en ont retirés nombre d'auteurs. (Dr BOYÉ).

Relatons cependant, ici, les résultats obtenus à l'hôpital de Conakry par le Dr TOUIN (1) avec la macération de rein de porc :

Il faut prendre le rein d'un animal omnivore ; le porc, malheureusement assez rare aux colonies ; les reins des herbivores étant beaucoup moins actifs. Ce rein frais est décortiqué et haché, puis broyé et pulpé au pilon dans un mor-

(1) TOUIN, Néphrite post-hémoglobinurique et opothérapie, *Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales*, 1904, p. 607:

tier avec 450 grammes de sérum artificiel à 7 pour 1.000. On laisse ensuite reposer la bouillie obtenue dans un endroit frais, de la glace entourant le mortier (ce qui est indispensable aux pays chauds). Au bout de quatre heures, on décante. Le liquide décanté forme environ 400 grammes d'une sorte de lavure de chair que le malade doit absorber en trois ou quatre doses dans les vingt-quatre heures. Cette macération n'a pas mauvais goût, mais son administration répugne au malade. Le traitement ne doit en aucun cas dépasser dix jours consécutifs. Cette macération a des effets diurétiques puissants. Elle réduit constamment la quantité d'albumine, quelquefois même jusqu'à la disparition ; enfin, mieux que n'importe quel moyen connu, elle ouvre le rein, dont la fonction est annihilée par l'œdème urémique.

Le Dr TOUIN a pu guérir ainsi complètement un malade qui avait eu pendant dix jours pleins une anurie à peu près complète.

Mais inutile d'ajouter que, dans la plupart des cas, le médecin colonial ne pourra avoir recours à une semblable médication.

On n'usera des purgatifs qu'avec discrétion et seulement en cas de tolérance stomacale ; on s'adressera alors de préférence aux purgatifs salins. Quant au calomel, d'après le Dr GOUZIEN, il est dangereux et absolument à rejeter.

D'après ce même auteur, par contre, il convient de faire la part large aux lavements, non seulement aux injections rectales de sérum artificiel, mais aux lavements proprement dits, chauds ou froids (effets cholagogues), simples ou médicamenteux : boriqués à 15 grammes pour 500, glycinés (50 grammes de glycérine), salins (15 à 20 grammes). Un

grand lavement sera administré chaque matin, afin de prévenir la constipation, qui est fréquente, ou pour préparer, par le nettoyage de l'intestin, l'action des lavements salés.

Comme diurétique et tonique cardiaque, on pourra prescrire la digitale, associée ou non à la caféine.

La morphine ne sera employée qu'avec la plus grande réserve, étant donné l'état précaire du filtre rénal. Pour la même raison, l'antipyrine est à rejeter complètement.

Ce n'est qu'à partir du quatrième ou du cinquième jour de l'accès que l'on emploiera la médication tonique et reconstituante, car il convient de ménager, dans la période aiguë, la susceptibilité de l'estomac. On prescrira le café noir chaud, le matin, et renouvelé dans l'après-midi, le quinquina, la kola, la noix vomique, les préparations ferrugineuses et arsénicales.

Dans les premiers jours, l'alimentation sera réduite au lait et au bouillon, qui sont à peine supportés. Dès qu'il sera possible de le faire, on alimentera le malade au moyen de jus de viande, d'œufs battus dans du bouillon, de viande hachée et aussi au moyen de lavements nutritifs. Il faut, en effet, réparer le plus tôt possible les pertes subies par l'organisme sans trop fatiguer l'appareil gastro-intestinal frappé d'atonie rebelle.

On voit donc qu'en l'absence d'un agent spécifique fidèle, le médecin ne sera pas, cependant, complètement désarmé et qu'il pourra, par une thérapeutique symptomatique appropriée, enregistrer quelques succès dans le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobininurique.

CONCLUSIONS

1° La fièvre bilieuse hémoglobinurique semble être un syndrome produit par des causes multiples plutôt qu'une entité morbide causée par un agent spécifique inconnu ;

2° Ce syndrome relève presque toujours du paludisme, mais il peut aussi se développer dans quelques cas d'anémies ou de dyscrasies tropicales ;

3° Il se voit chez les paludéens chroniques. Chez ces paludéens chroniques, la cause immédiate du syndrome hémoglobinurique peut être un réveil aigu du paludisme, mais, bien plus souvent, cette cause principale est une impression de froid, un surmenage, une intoxication alimentaire, ou bien, très souvent, une prise intempestive et accidentelle d'une certaine dose de quinine ;

4° Il existe une hémoglobinurie quinique. Cette affection se voit dans les mêmes contrées, dans les mêmes conditions et chez les mêmes sujets que l'hémoglobinurie paludéenne. Elle doit entrer dans le cadre du syndrome hémoglobinurique tropical que nous étudions. L'hémoglobinurie franchement paludéenne et l'hémoglobinurie quinique sont

des cas types, cliniquement diagnosticables, mais entre lesquels doivent se placer une série de formes cliniques moins nettes, les reliant l'un à l'autre ;

5° La plupart des auteurs admettent que le syndrome hémoglobinurique est produit par le mécanisme de l'hémoglobinhémie. Un grand nombre de cas doivent également relever de l'hématurie rénale. De nouvelles recherches seraient utiles pour nous renseigner sur la fréquence relative de ces deux processus ;

6° La quinine préventive, prise régulièrement, empêchant le développement de l'infection palustre, préviendra par là-même l'apparition de la fièvre bilieuse hémoglobinurique ;

7° La quinine est, d'une façon générale, contre-indiquée dans l'accès bilieux hémoglobinurique, dont elle peut exagérer tous les symptômes. On ne sera autorisé à l'employer que si l'on constate dans le sang la présence de nombreux hématozoaires et si l'état du cœur, du système nerveux et surtout des reins permet l'emploi de ce médicament, dangereux en la circonstance ;

8° Le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique aura pour but, avant tout, de rétablir le fonctionnement des émonctoires, de laver les reins et de balayer au dehors les principes toxiques ou irritants pour ces organes. Il consistera donc en l'introduction de grandes quantités de liquide dans l'organisme. On s'adressera pour cela aux boissons très abondantes : Kinkélibah, Ahouandémé, Voa-

Fotsy de préférence et selon les circonstances. On s'adressera aussi aux grands lavements de sérum artificiel et aux injections hypodermiques de ce sérum, soit isotonique, soit hypertonique. L'emploi du chloroforme à l'intérieur doit aussi être recommandé ;

9° Ce traitement sera complété par une médication adjutive, variable selon les cas et qui aura pour but de soutenir les forces du malade et de réparer le plus tôt possible les pertes subies par l'organisme.

VU : *Le Président,*

E. GAUCHER.

VU : *Le Doyen,*

LANDOUZY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER ;

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD et FEUILLIÉ. — *Hématurie par injection de sucs cellulaires*, analyse de la Société de Biologie du 13 mars 1909, in *Presse médicale*, 17 mars 1909.

ANTONY. — *Fièvre bilieuse hématurique*, *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1897, n° 3, p. 31.

BARTHÉLEMY-BENOIT. — *De la Fièvre bilieuse hématurique observée au Sénégal*, *Archives de Médecine navale*, 1865.

BÉRENGER-FÉRAUD. — *De la Fièvre bilieuse mélanurique*, Paris, 1874.

BÉRENGER-FÉRAUD. — *Traité clinique des maladies des Européens aux Antilles*.

BÉRENGER-FÉRAUD. — *L'intoxication quinique et l'infection palustre*, *Archives de Médecine navales*, 1879.

BÉRENGER-FÉRAUD. — « Note sur la composition de l'urine de la fièvre bilieuse dite hématurique », *Gaz. des Hôpitaux*, 1872, n° 145.

BERTHIER. — *Pathogénie et traitement de l'Hémoglobinurie paludéenne*, *Archives de Médecine expérimentale*, 1896, n° 5, p. 628.

BERTRAND. — *La Fièvre bilieuse hémoglobininurique*, *Annales de la Soc. médico-chirurg. d'Anvers*, 1899.

BILLET. — Congrès international de Médecine de Paris, 1900.

BOISSON. — *La Fièvre paludéenne bilieuse hémoglobinurique*.
Revue de Médecine, 1896, n° 5.

BOYÉ. — *Minéralisation du Plasma sanguin dans le traitement de la fièvre bilieuse hémoglobinurique*, Annales d'Hygiène et de Médec. coloniales, n° 8, 1905, p. 250.

BRÉAUDAT. — *Contribution à l'étude bactériologique de la Fièvre bilieuse hématurique au Tonkin*, Annales de Médec. navales, p. 457, 1896.

CALMETTE. — *Hémoglobinurie d'origine paludéenne*, Archives de Médecine navales, 1887.

CARDAMATIS. — « Analyse d'un ouvrage de », etc., in Grèce médicale, 1900.

CARDAMATIS. — *Considérations générales sur la fièvre bilieuse hémoglobinurique*, Bulletin de la Soc. de Médecine de Gand, 1900.

CARMOUZE. — *La fièvre bilieuse hématurique au Soudan*, Archives de Médecine navale et coloniale, 1897.

CARREAU. — *De la Méthémoglobinurie quinique à la Pointe-à-Pitre (Guadeloupe)*, 1891.

CHEVREAU. — *Des contre-indications de la quinine dans le traitement de la Fièvre bilieuse hémoglobinurique*, Bulletin de la Société médicale de l'Île Maurice, 1908, série 2, n° 13.

CLARAC. — *Étiologie et Prophylaxie de la Fièvre bilieuse hémoglobinurique endémique*, Congrès de Médecine, Paris, 1900.

CLARAC. — *Deux cas d'Hémoglobinurie quinique*, Archives de Médecine navale, 1896, p. 277.

CORRE. — *Méthémoglobinurie quinique*, Bulletin de Thérapeutique, 1892.

CORRE. — *Hémoglobinurie paroxystique*, Archives de Médecine navale, 1881.

CORRE. — *Traité des Fièvres bilieuses et typhiques des pays chauds*, 1883.

CORRE. — *Traité clinique des maladies des pays chauds*, 1887.

CROSSE. — Société épidémiologique de Londres, 1899, Analyse in *Médecine moderne*, 27 mars 1899.

DAULLÉ. — *Cinq années d'observations médicales à Madagascar*, Thèse, Paris, 1857.

DAULLÉ. — *Diagnostic de la Fièvre pernicieuse ictérique et de la Fièvre jaune*, Gaz. des Hôpitaux, 7 janv. 1868.

DE CHAZAL. — *Observation de la Fièvre bilieuse hémoglobinurique. Pathogénie et Traitement*, Bulletin de la Soc. médicale de l'Ile-Maurice, n° 13, 2^e série, 1908.

DRYEPONDT et VAN CAMPENHONT. — *Observation d'un cas de Fièvre bilieuse hémoglobinurique*, Journal de Médec. de Bruxelles, 1899, n° 9.

DRYEPONDT. — Congrès international de Médecine, Paris, 1900.

DUMAS (Raoul). — *Note sur une observation d'urines noires déterminées par la quinine*, Archives de Médec. navale, 1897, n° 67, p. 291.

ÉTIENNE. — *Rapport médical de Boma*, Archiv. für Schiffs und Tropen-hygiène, n° 1, 1897.

FERRIER. — *Fièvre bilieuse hémoglobinurique*, Lyon médical, n° 82, 1891, p. 534.

FIRKET. — *De la nature des fièvres hématuriques des pays chauds*, Bulletin de l'Académie de Médecine de Belgique, 1900, p. 462.

FIRKET. — *Étiologie et Prophylaxie de la Fièvre bilieuse hémoglobinurique*, Congrès international de Médecine, 1900.

FONTOYNONT. — *La Fièvre bilieuse hémoglobinurique à Tananarive et son traitement par le Voa-Fotsy*, Presse médicale 9 sept. 1908.

FORNARI. — *De la Fièvre bilieuse hématurique*, Thèse, Paris, 1895.

FOUSTANOS. — *La Fièvre hémoglobinurique est-elle palustre ou non ?* Grèce médicale, avril 1900.

GOUZIEN. — *Aperçu d'ensemble sur le traitement de la Fièvre bilieuse hémoglobinurique*, Annales d'Hygiène et de Médecine navales, 1900, p. 89.

GOUZIEN. — *Notice sur l'Ahouandémé*, Annales d'Hyg. et de Médec. navales, 1900, p. 49.

GOUZIEN. — *De l'emploi des injections hypodermiques massives de sérum artificiel et de l'infusion d'Ahouandémé dans le traitement de la Fièvre bilieuse hémoglobinurique*, Congrès international de Médecine, Paris, 1900.

HAYEM. — *Du Sang et de ses altérations anatomiques. Leçons sur les Maladies du sang.*

HECKEL. — *De l'emploi des feuilles du Combretum Raimbaultii (Heckel) contre la fièvre bilieuse hématurique des pays chauds.* Les nouveaux remèdes, 1891, p. 229.

HYMANS-VAN DER BERGH. — *Contribution à la connaissance de la Fièvre hémoglobinurique*, analyse, in Caducée, 1904, p. 205.

KANELLIS. — *Quelques réflexions sur la Fièvre hémoglobinurique bilieuse*, Progrès médical, 1896, n° 15, p. 227.

KELSCH et KIENER. — *Traité des Maladies des pays chauds.*

KERMORGANT. — Académie de Médecine, 1^{er} mars 1904.

KOCH. — *Über Schwarzwasserfieber*. Archiv. für Schiffs und Tropen-hygiène, 1899, t. III.

KOCH. — Zeitschrift für Hygiene und Infections Krankheiten, 1899, vol. XXX, n° 2, p. 295.

LAVERAN. — *Traité du Paludisme.*

LE DANTEG. — *Précis de Pathologie exotique.*

LE RAY. — *Contribution à l'étude de la Fièvre bilieuse hémoglobínurique observée aux pays chauds*, Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales, 1901, p. 249.

LE RAY. — *Observation d'un cas de Bilieuse hématurique avec Angiocholite occasionné par les Distomes*, Archives de Médec. navales, 1897, 68, p. 372.

LE ROY DE MÉRICOURT. — « Histoire médicale de la campagne de la corvette l'*Archimède* dans l'Océan Indien », Thèse, Paris, 1853, et Archives de Médecines navales, 1875.

LE MOAL. — *Considérations étiologiques sur la Fièvre bilieuse hémoglobínurique*, Annales d'Hyg. et de Médecine coloniales, 1905, p. 532.

LE MOAL. — *Note sur l'état du sang et des urines dans l'hémoglobínurie des paludéens*, Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales, 1907, p. 271.

MACLAUD. — *Un cas de fièvre bilieuse hématurique*, Archives de Médecine navale, 1895, p. 338.

MARCHOUX. — *Fièvre bilieuse hémoglobínurique*, Congrès de Médecine, 1900.

MAROTTE. — *Des fièvres bilieuses des pays chauds et de la fièvre bilieuse hémoglobínurique en particulier*, Bulletin de l'Acad. de Médecine, 1879, p. 420.

NÉMORIN. — *Traitement général de la Fièvre bilieuse hémoglobínurique*, Revue de Médecine et d'Hygiène tropicales, 1907, n° 2, p. 178.

NOGUÉ. — *Du Syndrome Fièvre bilieuse hémogl. déterminé par la présence de Douves dans les canaux biliaires*, Congrès internat. de Médecine de 1900.

PAUCOT. — *Traitement des accès de Fièvre bilieuse hémog. par des injections de chlorure de sodium*, Archives de Médec. navale, 76, 1901, p. 302.

PELLARIN. — *De la Fièvre bilieuse hématurique observée à la Guadeloupe*, Archives de Méd. navale, 1876, pp. 81, 180, 300, 369, 457.

PELLARIN. — *De l'apoplexie des reins dans la Fièvre bilieuse hématurique*, Archives de Médec. nav., 1855.

PELLARIN. — *Fièvre bilieuse hématurique*, Archives de Médec. nav., 1881.

PINARD et BOYÉ. — *Géographie médicale de la Guinée*, Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales, 1904.

PLEHN. — *Deutsche Méd. Woche*, 1895, nos 25, 26, 27.

POWELL. — *Journal of Tropical Médecine*, 1898.

QUENNEC. — *Notice sur la Fièvre bilieuse hémoglobinurique et sur son traitement par le chloroforme*, Archives de Médecine navale, 1893, 64, et Archiv. für Schiffs und Tropen-Hygiène, n° 3, 1899, p. 90.

RANÇON. — *Fièvre à forme rémittente bilieuse observée sur lui-même et traitée par le Kinkélibah*, Archives de Médecine navales, t. LI, 1891, p. 465.

SAMBON. — *Journal of Tropical Médecine*, 1899, et Analyse in Archives de Médec. nav., 1901.

STALKARTT. — *Hæmoglobinuric fever and paludism*, British. Méd. Journal, 1899, p. 654.

TOUIN. — *Néphrite post-hémoglobinurique et opothérapie*, Annales d'Hyg. et de Méd. coloniales, 1904, p. 607.

TREILLE. — *Les conditions sanitaires de l'Afrique intertropicale*, Revue des Sciences pures et appliquées, 15 nov. 1894, p. 810.

TROUSSAINT. — *Fièvre bilieuse hémoglobinurique chez le Palustre*, Presse médicale, p. 237, 1901.

VEILLARD. — *De la Fièvre bilieuse hématurique observée en Cochinchine*, Paris, 1897.

VINCENT. — *Contribution à l'étiologie de la Fièvre bilieuse hémoglobinurique*, Archives de Médecine et de Pharmacie militaires, 1900, n° 1.

YERSIN. — *Note succincte sur la Fièvre bilieuse hématurique*, Archives de Méd. navale, 1895, 64, p. 49.

ZIEMANN (HANS). — *Sur la Fièvre bilieuse hémoglobinurique à la côte occidentale d'Afrique*, Congrès international de Médecine, Paris, 1900.

